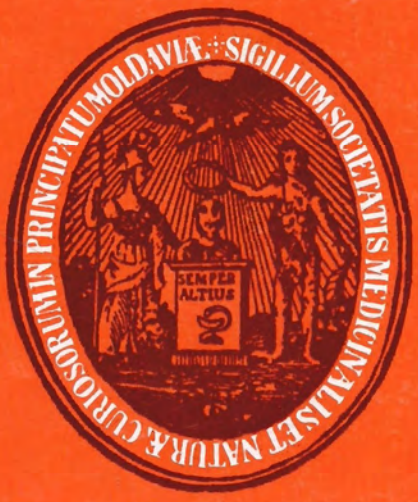
VOL. 111 IANUARIE - MARTIE 2007 ISSN: 0048-7848 Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

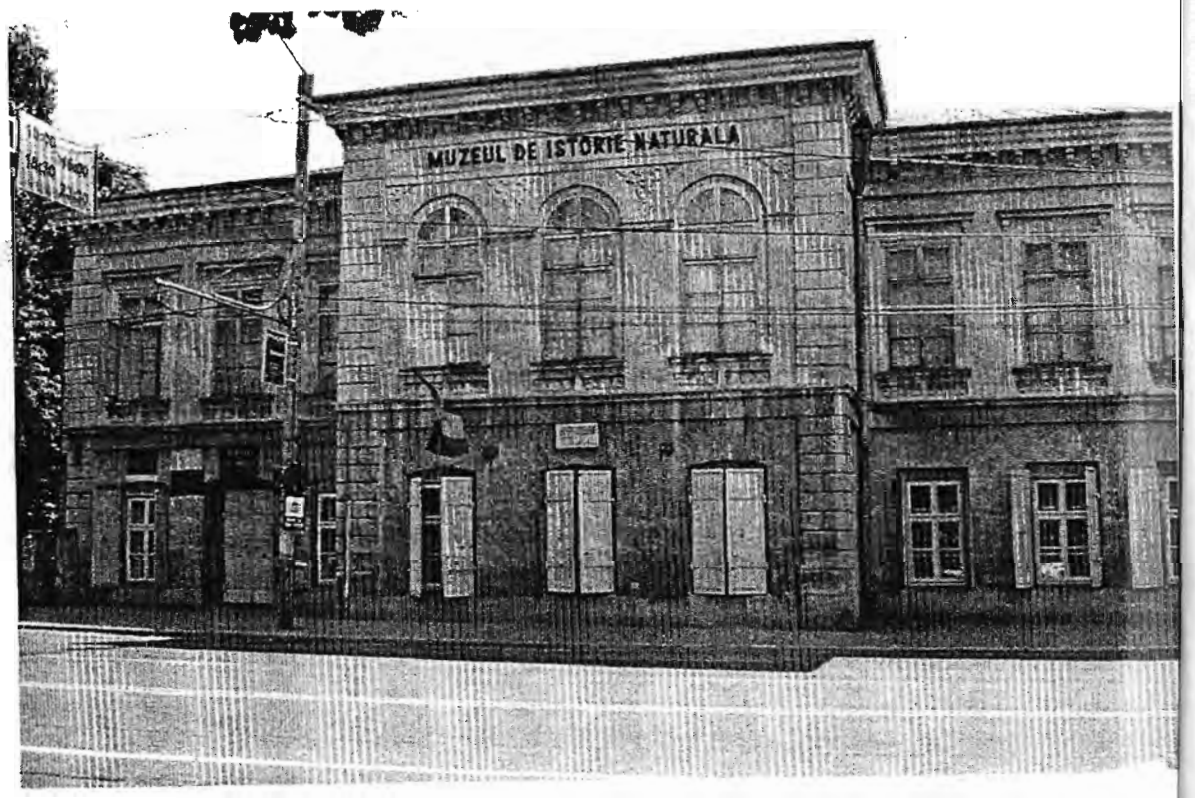
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI



Revista este inclusă în INDEX MEDICUS și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu	Viorica Gavăt
I. Apostol	V. Gorduza
V. Armaşu	Mariana Graur
V. Astărăstoae	M. Grigoraş
Doina Azoicăi	J. Hurjui
Tania Bernstein	N. Ianovici
E. Bild	Gr. Mihalache
O. Brumaru	T. Mihăescu
V. Burlui	Maria Sultana Mihailovici
Elena Butnaru	D. Mârţu
Rodica Chiriac	O.C. Mungiu
V. Chiriţă	M. Nechifor
D. Chiseliţă	G.I. Pandele
Gh. Costăchescu	L. Pendefunda
Carmen Elena Cotrutz	Gh. Petrescu
C. Cotrutz	Zenaida Petrescu
D. Costin	Monica Plăhteanu
V. Diaconescu	Georgeta Sinițchi
Şt. Dimitriu	C. Stanciu
C. Dinu	Felicia Ştefanache
C. Dragomir	M. Zamfir
C. Fătu	E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu INDREI

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA, Alina CANTEMIR, Camelia COJOCARIU, Ioana URSACHE
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Norina Consuela FORNA, Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN, Irina GRĂDINARU
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors :
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact :
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 111/2007, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA : IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO72RNCB0175033604340001
Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

I. Haulică, W. Bild : Există neuromediaţie chimică gazoasă ? 9

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

Carmen Vulpoi, G. Ungureanu, Ortansa Stoica : Educaţia terapeutică a pacientului – metodă de optimizare a tratamentului bolilor cronice 13

Cristina Cijevschi Prelipcean, I. Sporea, Cătălina Mihai, P. Gogălniceanu, V.L. Drug : Hemoragia digestivă superioară variceală – complicaţie mereu în actualitate în ciroza hepatică 19

Irinel-Doina Maftei, V. Cepoi, A. Covic : Evaluarea funcţiei renale la vârstnic 27

ARTICOLE ORIGINALE

C. Stanciu, Anca Trifan, Daaed Allah Khder : Accuracy of Colonoscopy in Localizing Colonic Cancer 39

O. Brumariu, Codruţa Haliţchi, Mihaela Munteanu, Adriana Baltag, Viviana Aursulesei : Studiu clinic preliminar asupra sindromului metabolic la copil 44

Delia Ciobanu, Carmen Vulpoi, Niculina Florea, Maria-Christina Ungureanu, Voichiţa Mogoş, Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, Lidia Andriescu, A. Grigorovici, E. Zbranca : Utilitatea puncţiei cu ac fin în carcinoamele tiroidiene bine diferenţiate 49

C. Stanciu, Anca Trifan, Sultana Mihailovici, Camelia Cojocariu : Endoscopic Diagnosis of *Helicobacter pylori* in Patients with Bleeding Peptic Ulcer 57

Nicoleta Brînză, Tr. Mihăescu : Dificultăţi de diagnostic în tuberculoza pulmonară la copil . 65

Cristina Gavrilovici, L.V. Boiculese, O. Brumariu, A.G. Dimitriu : Studiul etiologiei şi caracteristicilor hipertensiunii arteriale secundare la copil 70

V. *Bejan, Doina Azoicăi, Elena Saviuc, S. Olteanu, A. Ivan* : Studiu transversal pentru cuantificarea riscului de osteoporoză la o populaţie din mediul urban 82

Danisia Haba, Anca Indrei, Gabriela Florenţa Dumitrescu, V. Cuvinciuc, C. Costea, S. Popa, D. Costin : Aportul examenului CT şi al examenului anatomopatologic în diagnosticul leziunilor sinusului cavernos 89

Elena Muşat : Planificarea şi evaluarea planurilor de tratament în radioterapia conformaţională prin modularea intensităţii în fascicol pentru volume simple sau complexe 98

CAZURI CLINICE

Doina Butcovanu, Luminiţa Ivan : Sindromul cardiac primar pleomorf nediferenţiat. Prezentare de caz 106

Cătălina Lionte, L. Şorodoc, Victoriţa Şorodoc, O. Petriş : Autoadministrarea de medicamente intravenous – cauză rară de stop respirator în practica medicală 111

Mihaela Grecu, Ramona Oana Olteanu, R.A. Sascău, Laura Briotă, I. Nedelciuc, Cătălina Arsenescu-Georgescu : Eficienţa tratamentului cu prostaglandine în hipertensiunea pulmonară idiopatică 115

Rodica Radu, C. Stătescu, I. Nedelciuc, Cătălina-Marina Arsenescu-Georgescu, Eugenia Nechita, G. Tinică : Anevrism sacular gigant al ventriculului stâng, postinfarct ... 121

Cristina Grigorescu, M. Bosânceanu, Daniela Boişteanu, A. Aldea, Irina Chiseliţă, Laurette Graziella Cozma: Limfangioleiomiomatoza - cauză rară de pneumotorax spontan bilateral 125

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

R. Dănilă, Ramona Popovici, Lidia Andriescu, D. Timofte, Maria-Christina Ungureanu, B. Găluşcă, Cr. Dragomir: Locul limfadenectomiei în tratamentul cancerului tiroidian diferenţiat 129

Şt. Neagu, Cristina Tudor, V. Dincă, R. Costea, Dana Galieta Mincă: Managementul durerii postoperatorii la pacientul vârstnic 135

R. Vlădăreanu, C. Andrei: Modern Screening in Cervical Cancer. Perspectives of HPV Prophylactic Vaccines 144

B.I. Ştefănescu: Adenocarcinomul colului uterin - factori de risc 155

ARTICOLE ORIGINALE

E. Târcoveanu, F. Zugun Eloae, Cr. Lupaşcu, A Vasilescu, R. Moldovanu, Oana Epure Felicia Crumpei, Cristina Nicorici, D. Negru, H. Mehier: Termonecroza metastazelor hepatice nerezecabile 161

Irina Achim, Gina Stegaru, V. Costinescu: Laringoplastia cu lambou cutanat, modalitate de tratament chirurgical în stenozele postcaustice 175

S. Slătineanu, Maria Enea, Doina Dămăceanu, D.N. Şerban: Evaluarea indicelui de rezistenţă al arterei ombilicale şi nivelului plasmatic de angiotensină II în hipertensiunea indusă de sarcină 179

TEHNICI ŞI METODE

O. Alexa, B. Puha, B. Veliceasa, I. Popia: Broşajul percutan în fracturile humerusului proximal 184

M.D. Cobzeanu, Daniela Rusu, Paula Ciochină, V.L. Drug, Al.D. Ciochină, Liliana Michels: Metode de explorare a vocii la soliştii profesionişti 190

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

V. Rusu, Diana Lăcătuşu, Irena Răileanu: Forma eritrocitului - o analiză biofizică 194

Cornelia Amălinei: Morfogeneza şi diferenţierea tractului genital feminin. Determinismul genetic şi interacţiunile epitelio-stromale 200

ARTICOLE ORIGINALE

Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, Doina Azoicăi, I. Hurjui: ^{99m}Tc Isonitrils Biophysical Aspects in Pulmonary Tuberculorsis. Part II. In vitro Evaluation of ^{99m}Tc MIBI Cellular Uptake Mechanism 210

S. Abushab, Raluca Balan, C. Cotuţiu: Aspecte imunohistochimice în hiperplaziile endometriale 216

MEDICINĂ DENTARĂ

ACTUALITĂŢI

Mihaela-Monica Scutariu, Maria Voroneanu, Maria Ursache: Strategii de detectare şi factori de risc în cancerele cavităţii orale 221

ARTICOLE ORIGINALE

I. Dănilă, Adina Evghenikos: Caria precoce - problemă de sănătate publică oro-dentară . 228

D. Gogălniceanu, Carmen Vicol, V.V. Costan, Dana Trandafir, Violeta Trandafir, P. Lupu-Bratiloveanu: 15 ani de experienţă în utilizarea lamboului musculo-mucozal lingual .. 232

CAZURI CLINICE

Eugenia Popescu, Cristina Popa, Voichiţa Mogoş, D. Niculescu, V. Dănilă, M. Bălan, Liliana Moisii, Elisabeta Labă: Tumori brune ale maxilarului şi mandibulei în neurofibromatoza Recklinghausen. Observaţii pe marginea unui caz clinic 238

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

Elena Duca, Didona Scripcariu, Mihaela Trifan, Lavinia Scripcaru, Mihaela Fochi: Cercetări epidemiologice, clinice şi de laborator asupra prevalenţei purtătorilor de AgHBs în judeţul Iaşi în perioada 2001-2005 244

Odetta Duma, Gina Puflea: Aspecte privind mortalitatea perinatală din judeţul Botoşani ... 250

Raluca Filimon, E. Iacob: Evaluarea incidenţei infecţiilor nosocomiale în Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi în perioada 2004-2005 255

Adriana Albu, L.L. Indrei, Viorica Gavăt, Cornelia Rada, E. Feidler: Dezvoltarea fizică şi starea de sănătate a elevilor cu retard mintal 258

Maricica Păvăleanu, Zenovia Pricop, Doina Azoicăi, L.V. Boiculese, A. Cozma, Micşunica Pintilie, Roxana-Cristina Grigoraş, E. Nechita, D. Herescu: Chestionar de opinii privind starea de sănătate şi planificarea familială a unei populaţii de rromi din judeţul Iaşi 265

Doina Miere, Lorena Filip, L.L. Indrei, J.M. Soriano, J.C. Molto, J. Manes: Evaluarea nutriţională a studenţilor din două centre universitare europene 270

Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc: Cefpirome Susceptibility in Staphylococci Isolates 276

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Gianina Crişan, M. Tămaş, V. Miclăuş, T. Krausz, Vl. Şandor: A Comparative Study of Some *Veronica* Species 280

Claudia-Crina Toma, Evelyne Olivier, Florence Delmas, Caroline DiGiorgio, G. Balansard: Acţiunea antileishmaniazică a unor extracte obţinute din specia *Nigella damascena* (*Ranunculaceae*) 285

Ilioara Oniga, Alina Elena Pârvu, Anca Toiu, Daniela Benedec: Effects of *Salvia officinalis* L. Extract on Experimental Acute Inflammation 290

BIOINGINERIE

ACTUALITĂŢI

Dana Baran, I. Apostol: Semnificaţia bioritmurilor în evaluarea performanţei umane 295

ARTICOLE ORIGINALE

Paula Ciochină, Al.D. Ciochină, Ada Burlui, D. Zaharia: Biofeedback-ul în antrenamentul vocal al tinerilor cântăreţi 303

Anca Mihaela Lazăr, R. Ursulean: Detection of Stationary Segments in Interictal Electro-encephalographic Epileptic Recordings 307

IN MEMORIAM

Dr. Olga Zavate 313

Noutăţi: 43, 56, 69, 97, 110, 124, 134, 154, 174, 189, 209, 220, 237, 264, 279, 289, 294, 302

CONTENTS

EDITORIAL

I. Haulică, W. Bild: Is There a Gazeous Chemical Neuromediation? 9

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

Carmen Vulpoi, G. Ungureanu, Ortansa Stoica: Patients Therapeutic Education - Optimizing Method in Chronic Diseases Treatment 13

Cristina Cijevschi Prelipcean, I. Sporea, Cătălina Mihai, P. Gogălniceanu, V.L. Drug: Variceal Upper Digestive Bleeding - An Ever New Complication in Liver Cirrhosis 19

Irinel-Doina Maftei, V. Cepoi, A. Covic: Assessing Renal Function in Elderly People 27

ORIGINAL PAPERS

C. Stanciu, Anca Trifan, Daaed Allah Khder: Accuracy of Colonoscopy in Localizing Colonic Cancer 39

O. Brumariu, Codruța Halițchi, Mihaela Munteanu, Adriana Baltag, Viviana Aursulesei: A Preliminary Clinical Study of the Metabolic Syndrome in Children 44

Delia Ciobanu, Carmen Vulpoi, Niculina Florea, Maria-Christina Ungureanu, Voichița Mogoș, Cipriana Ștefănescu, V. Rusu, Lidia Andriescu, A. Grigorovici, E. Zbranca: The Role of Fine Needle Aspiration Biopsy in Differentiated Thyroid Carcinoma .. 49

C. Stanciu, Anca Trifan, Sultana Mihailovici, Camelia Cojocariu: Endoscopic Diagnosis of *Helicobacter pylori* in Patients with Bleeding Peptic Ulcer 57

Nicoleta Brînză, Tr. Mihăescu: Diagnostic Difficulties in Pulmonary Tuberculosis in Children . 65

Cristina Gavrilovici, L.V. Boiculese, O. Brumariu, A.G. Dimitriu: Etiology and Blood Pressure Patterns in Secondary Hypertension in Children 70

V. *Bejan, Doina Azoicăi, Elena Saviuc, S. Olteanu, A. Ivan*: Transversal Study for the Quantification of Osteoporosis Risk in an Urban Population 82

Danisia Haba, Anca Indrei, Gabriela Florența Dumitrescu, V. Cuvinciuc, C. Costea, S. Popa, D. Costin: Clinical, Imaging and Histological Findings in Unilateral Tumoral Exophtalmy 89

Elena Mușat: Case Solution and Plan Evaluation in Intensity Modulation Radiotherapy for Simple and Complex Volumes 98

CASE REPORTS

Doina Butcovanu, Luminița Ivan: Primary Undifferentiated Pleomorph Cardiac Sarcoma. A Case Report 106

Cătălina Lionte, L. Șorodoc, Victoriția Șorodoc, O. Petriș: Self-administration of Intravenous Drugs - A Rare Case of Respiratory Arrest in Medical Practice 111

Mihaela Grecu, Ramona Oana Olteanu, R.A. Sascău, Laura Briotă, I. Nedelciuc, Cătălina Arsenescu-Georgescu: Prostaglandine Treatment Efficiency in Idiopathic Pulmonary Hypertension 115

Rodica Radu, C. Stătescu, I. Nedelciuc, Cătălina-Marina Arsenescu-Georgescu, Eugenia Nechita, G. Tinică: Postinfarction Left Ventricular Saccular Aneurysm 121

Cristina Grigorescu, M. Bosânceanu, Daniela Boișteanu, A. Aldea, Irina Chiseliță, Laurette Graziella Cozma: Lymphangioleiomyomatosis (LAM) - An Uncommon Cause of Bilateral Spontaneous Pneumothorax 125

SURGERY

UPDATES

R. Dănilă, Ramona Popovici, Lidia Andriescu, D. Timofte, Maria-Christina Ungureanu, B. Găluşcă, Cr. Dragomir: The Role of Lymphadenectomy in Differentiated Thyroid Cancer Treatment. A Review 129

Șt. Neagu, Cristina Tudor, V. Dincă, R. Costea, Dana Galieta Mincă: Postoperative Pain Management in Elderly Patient 135

R. Vlădăreanu, C. Andrei: Modern Screening in Cervical Cancer. Perspectives of HPV Prophylactic Vaccines 144

B.I. Ștefănescu: Adenocarcinoma of the Uterine Cervix – Risk Factors 155

ORIGINAL PAPERS

E. Târcoveanu, F. Zugun Eloae, Cr. Lupașcu, A Vasilescu, R. Moldovanu, Oana Epure Felicia Crumpei, Cristina Nicorici, D. Negru, H. Mehier: Thermonecrosis in Nonresectable Colorectal Hepatic Malignant Tumors. Preliminary Results 161

Irina Achim, Gina Stegaru, V. Costinescu: Laringoplasties with Cutaneous Tube - Surgical Treatment in Caustic Stenosis 175

S. Slătineanu, Maria Enea, Doina Dămăceanu, D.N. Șerban: Evaluation of Umbilical Artery Resistance Index and Plasma Angiotensin II in Pregnancy Induced Hypertension ... 179

TECHNIQUES AND METHODS

O. Alexa, B. Puha, B. Veliceasa, I. Popia: Percutaneous Pinning for Proximal Humerus Fractures 184

M.D. Cobzeanu, Daniela Rusu, Paula Ciochină, V.L. Drug, Al.D. Ciochină, Liliana Michels: Voice Exploratory Methods into Professional Vocal Singers 190

BASIC SCIENCES

UPDATES

V. Rusu, Diana Lăcătușu, Irena Răileanu: Red Cell Shape - A Biophysical Analysis 194

Cornelia Amălinei: Morfogenesis and Differentiation of the Female Genital Tract. Genetic Determinism and Epithelio-stromal Interactions 200

ORIGINAL PAPERS

Cipriana Ștefănescu, V. Rusu, Doina Azoicăi, I. Hurjui: ^{99m}Tc Isonitrils Biophysical Aspects in Pulmonary Tuberculorsis. Part II. In vitro Evaluation of ^{99m}Tc MIBI Cellular Uptake Mechanism 210

S. Abushab, Raluca Balan, C. Cotuțiu: Endometrial Hyperplasias Immunohistochimical Aspects 216

DENTAL MEDICINE

UPDATES

Mihaela-Monica Scutariu, Maria Voroneanu, Maria Ursache: Detection Strategies and Risk Factors in Oral Cancers 221

ORIGINAL PAPERS

I. Dănilă, Adina Evghenikos: Early Childhood Caries - A Public Oral Health Problem .. 228

D. Gogălniceanu, Carmen Vicol, V.V. Costan, Dana Trandafir, Violeta Trandafir, P. Lupu-Bratiloveanu: A Review of 15 Years Experience in Using the Musculo-mucosal Lingual Flap 232

CASE REPORTS

Eugenia Popescu, Cristina Popa, Voichiţa Mogoş, D. Niculescu, V. Dănilă, M. Bălan, Liliana Moisii, Elisabeta Labă: Brown Tumors of Upper and Lower Jaws in Von Recklinghausen Neurofibromatosis. Case Report 238

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ORIGINAL PAPERS

Elena Duca, Didona Scripcariu, Mihaela Trifan, Lavinia Scripcaru, Mihaela Fochi: Prevalence of AgHBs Carriers in Iaşi County in 2001-2005 Period. Epidemiological, Clinical and Laboratory Study 244

Odetta Duma, Gina Puflea: Perinatal Mortality Issues in Botoşani County 250

Raluca Filimon, E. Iacob: Nosocomial Infections Evaluation in the Iaşi Recovery Clinical Hospital in 2004-2005 255

Adriana Albu, L.L. Indrei, Viorica Gavăt, Cornelia Rada, E. Feidler: Physical Development and Health Status in Mentally Disabled Schoolchildren 258

Maricica Păvăleanu, Zenovia Pricop, Doina Azoicăi, L.V. Boiculese, A. Cozma, Micşunica Pintilie, Roxana-Cristina Grigoraş, E. Nechita, D. Herescu: Questionairre Regarding the Self Perception of the Health Status and the Attitude Towards Family Planning of Rroma Population in Iaşi County 265

Doina Miere, Lorena Filip, L.L. Indrei, J.M. Soriano, J.C. Molto, J. Manes: Nutritional Evaluation of Student from Two European Universities 270

Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc: Cefpirome Susceptibility in Staphylococci Isolates 276

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Gianina Crişan, M. Tămaş, V. Miclăuş, T. Krausz, Vl. Şandor: A Comparative Study of Some *Veronica* Species 280

Claudia-Crina Toma, Evelyne Olivier, Florence Delmas, Caroline DiGiorgio, G. Balansard: Antileishmaniasic Action of Some Extracts Isolated from *Nigella damascena* (*Ranunculaceae*) 285

Ilioara Oniga, Alina Elena Pârvu, Anca Toiu, Daniela Benedec: Effects of *Salvia officinalis* L. Extract on Experimental Acute Inflammation 290

BIOENGENEERING

UPDATES

Dana Baran, I. Apostol: Biorhythms Significance for Human Performance Assessment . 295

ORIGINAL PAPERS

Paula Ciochină, Al.D. Ciochină, Ada Burlui, D. Zaharia: Biofeedback in Young Singer Vocal Training 303

Anca Mihaela Lazăr, R. Ursulean: Detection of Stationary Segments in Interictal Electroencephalographic Epileptic Recordings 307

IN MEMORIAM

Dr. Olga Zavate 313

News: 43, 56, 69, 97, 110, 124, 134, 154, 174, 189, 209, 220, 237, 264, 279, 289, 294, 302

EDITORIAL

EXISTĂ NEUROMEDIAŢIE CHIMICĂ GAZOASĂ?

În cei 35 ani care au trecut de la organizarea la Iaşi (septembrie 1972) a unuia din primele Workshop-uri internaţionale patronate de IBRO/UNESCO privind „Mecanismele sinaptice", s-au acumulat un număr impresionant, de necuprins, de informaţii referitoare la comunicările intercelulare în general şi neurochimice în particular. S-au precizat printre altele, participarea şi mecanismele de acţiune a peste 30 substanţe endogene care-şi dispută candidatura la transmiterea mesajelor de la o celulă la alta. În afara transmiterii semnalelor neuroumorale clasice, în ultimii ani s-a conturat un nou concept al neurotransmiterii bazat pe participarea posibilă a unor substanţe endogene gazoase.

Conceptul existenţei unor semnale gazoase endogene cu potenţial posibil de mesageri chimici intercelulari îşi are originea în observaţia efectelor inhibitorii ale vaporilor de etilen asupra creşterii şi dezvoltării plantelor (1), producătoare după cum se ştie de alcool etilic rezultat din fermentaţia fructelor sau seminţelor respective. Interesul participării unor asemenea semnale chimice alături de neurotransmiţătorii şi neurohormonii clasici la realizarea transmiterii de informaţii de la o celulă la alta, a crescut substanţial odată cu descoperirea formării de oxid nitric (NO), monoxid de carbon (CO) şi hidrogen sulfurat (H_2S) la nivelul diverselor ţesuturi şi organe animale şi umane.

În ultimii ani s-au acumulat un număr suficient de dovezi experimentale în favoarea participării acestor semnale gazoase ca o nouă clasă de mesageri chimici transportori de informaţii biologice inter- şi intracelulare. În calitate de molecule semnal, atât NO şi CO ca radicali liberi ai azotului şi carbonului, cât şi H_2S ca gaz toxic rezultat din catabolizarea cisteinei, diferă de neurotransmiţătorii tipici prin faptul că sunt sintetizaţi de toate tipurile de celule, nu sunt stocaţi şi nici eliberaţi prin exocitoză din vezicule preformate, nu au receptori specifici şi transmit informaţii prin difuziune atât în sens anterograd postsinaptic cât şi retrograd presinaptic.

Plecând de la aceste particularităţi de ordin structural şi funcţional, transmiţătorii chimici endogeni au fost clasificaţi în 2002 de către Wang în neurotransmiţători clasici (acetilcolină, catecolamine, serotonină, histamină, glutamat, GABA, glicină, neuropeptide opioide şi neopioide etc.) şi în gazotransmiţători (NO, CO şi H_2S).

OXIDUL NITRIC

Descoperit iniţial ca factor endotelial de relaxare, NO a fost identificat ulterior atât ca agent vasodilatator major la nivelul sistemului vascular al mamiferelor, cât şi ca mesager chimic gazos în diferite ţesuturi şi organe. Între timp au fost semnalate numeroase implicaţii normale şi patologice ale acestui nou mediator chimic.

O atenţie deosebită s-a acordat mai întâi oxidului nitric sintetizat pe calea şuntată a ciclului ureei din azotul terminal al L-argininei sub influenţa nitroxid-sintazelor (NOS), în prezenţa oxigenului, tetrabiopterinei (BH_4), ca donor de electroni şi NADPH celular.

Un mare pas înainte l-a constituit descoperirea NO în sistemul nervos central al mamiferelor, urmată de izolarea, secvenţierea şi clonarea enzimei nitroxid-sintaza neuronală (nNOS). Ulterior s-a demonstrat că spre deosebire de celulele nervoase şi de endoteliul vascular cerebral în care predomină NOS constitutivă, calciu-dependentă, celulele gliale de tipul astrocitelor şi

microgliilor sunt bogate în NOS inductibilă calciu-independentă.

Pe plan funcţional s-a constatat că NO îndeplineşte rol de mediator chimic al fibrelor nervoase nitrinergice centrale şi periferice. Fiind un produs neuronal gazos cu moleculă mică uşor difuzibilă şi cu durată scurtă de viaţă, NO asigură transmiterea chimică a mesajelor interneuronale atât în sens anterograd postsinaptic cât şi în sens retrograd presinaptic prin mecanismul activării receptorilor NMDA ai glutamatului şi canalelor membranare de Ca^{2+} voltaj dependente.

Pe această cale, NO în doze mici fiziologice influenţează plasticitatea neuronală favorizând potenţarea de lungă durată (LTP) din hipocampus, implicată în procesele neurochimice de memorare şi învăţare, iar în doze mari exercită efecte apoptotice şi neurotoxice generatoare de boli neurodegenerative prin intermediul peroxinitritului rezultat din cuplarea NO cu radicalul superoxid al oxigenului.

Numeroşi autori au remarcat că inhibarea NOS cu esterul metilic al nitroargininei (L-NAME) reduce fenomenele de potenţare postsinaptică centrală concomitent cu alterările neuro-vasculare produse de hipoxie sau crizele epileptice. Pe de altă parte, s-a precizat că NO este implicat în medierea stimulilor nociceptivi mecanici, chimici şi termici de la nivelul căilor somato-senzitive, cerebro-spinale şi ganglionare dorsale. În acord cu aceste date, cercetările colectivului nostru au adus dovezi experimentale în favoarea participării NO la producerea analgeziei de stres (3).

Prin mecanisme complexe asemănătoare, excesul de NO realizează intensificarea fenomenelor degradative de carioliză fragmentară a ADN nuclear, producătoare de moarte celulară prin apoptoză, ca urmare a activării caspazelor (cistein-proteaze) şi genelor oncogene (p-53, ced-3, ced-4 etc.) de către speciile reactive ale azotului şi oxigenului. În afara suicidului celular apoptotic, NO în concentraţii mari participă la producerea alterărilor morfo-chimice aterosclerotice, inflamatorii, neurodegenerative sau canceroase pe căi multiple, directe şi indirecte, generate de interacţiunea dereglărilor create de stresul oxidativ şi nitrosativ. Atât ca factor reglator al tonusului musculaturii netede viscerale cât şi ca neurotransmiţător gazos, NO acţionează sinergic cu monoxidul de carbon, prevăzut cu funcţii normale şi patologice similare de radical liber.

MONOXIDUL DE CARBON (CO)

Cunoscut ca gaz toxic formator de carboxihemoglobină blocantă a transportului de O_2 la ţesuturi, CO este considerat din 1990 încoace un nou factor endogen gazos prevăzut cu funcţii radicalare normale şi patologice. Mai întâi Vreman şi Stevenson (1988) au semnalat că CO rezultă din degradarea hemului hemoglobinei sub influenţa enzimei hemoxigenaza (HO). Ulterior s-a constatat că există trei HO (HO-1, HO-2, HO-3) şi că CO rezultat posedă proprietăţi vasodepresoare şi miorelaxante la nivelul sfincterului esofagian şi musculaturii netede gastro-intestinale. Formarea şi eliberarea sa depind de conţinutul în hem rezultat din degradarea hemoglobinei şi de prezenţa hemoxigenazelor în aproape toate ţesuturile şi organele, excepţie făcând doar hematiile lipsite de hemoxigenază. Metabolizarea enzimatică a hemului de către hemoxigenaze se soldează cu clivarea inelului porfirinic al acestuia pentru a forma cantităţi echimolare de CO şi biliverdină reductibilă în bilirubină, însoţită de eliberarea Fe^{2+} utilizabil la sinteza feritinei.

Din cele 3 izoenzime ale hemoxigenazei descoperite până în prezent, ţesutul nervos conţine îndeosebi HO-2. Inhibitorii hemoxigenazelor cu metaloporfirine şi îndeosebi cu zinc-protoporfirina (ZPP), deprimă efectele relaxante ale stimulării noradrenergice şi noncolinergice (NANC) fără să afecteze

conţinutul şi acţiunile locale ale oxidului nitric, sugerând participarea CO ca neurotransmiţător la realizarea acestor efecte.

Aplicarea locală de CO exogen realizând fenomene hiperpolarizante de inhibiţie a potenţialelor joncţionale intestinale similare cu ale NO, s-a presupus existenţa unor efecte aditive a acestora ca neurotransmiţători gazoşi inhibitori la nivelul plexurilor mienterice ale tubului digestiv, având ca mesager secund comun GMP ciclic. Acţiunea vasodilatatoare periferică a CO este întregită de o componentă nervoasă centrală realizată prin intermediul nucleului bulbar al tractusului solitar. Conţinutul CO din LCR creşte de aproximativ 10 ori în condiţiile stimulării creierului şi se însoţeşte de dilataţia vaselor piale. Cantităţi dozabile de CO au fost identificate atât la nivelul hipotalamusului cu rol eliberator de oxitocină, vasopresină şi CRH, fenomene realizate prin mecanismul activării sistemului guanilatciclază - GMP ciclic. Fixându-se pe nucleul heminic al guanilatciclazei, CO activează cascada enzimatică formatoare de GMP ciclic în ambele teritorii sinaptice, potenţând modificările electro-chimice neuronale care stau la baza proceselor plastice de memorare şi învăţare. Prin acelaşi mecanism al formării de GMP ciclic cerebral, CO endogen participă la modularea hiperalgeziei, durerii inflamatorii şi febrei endotoxinice. Stările convulsive crescând eliberarea glutamatului intensifică activitatea HO-2 şi formarea de CO şi radicali liberi ai O_2.

În afara rolului de mesager neuronal şi vascular, CO exercită proprietăţi antiapoptotice ca urmare a inhibării caspazelor. Un veritabil mecanism de feedback pare să existe între căile formatoare de NO şi CO. În timp ce NO intensifică formarea CO prin activarea hemoxigenazei, CO reduce generarea de NO ca urmare a inhibării NOS. De menţionat că CO îndeplineşte rol de moleculă semnal adaptativă şi la nivelul neuronilor olfactivi, precum şi la nivelul retinei şi astrocitelor din ariile adiacente zonelor afectate de injuriile traumatice cerebrale. La nivelul sistemului nervos vegetativ periferic, CO îndeplineşte rol de neurotransmiţător al fibrelor NANC prin mecanismul activării guanilatciclazei formatoare de GMP ciclic. Participarea CO a fost extinsă în ultimii ani de la autoreglarea normală a principalelor funcţii organo-vegetative (cardiovasculară, gastro-intestinală, respiratorie, renală, hepatică, reproductivă, imunitară) la mecanismele patogenice ale insuficienţei cardiace, hipertensiunii arteriale, inflamaţiei şi bolilor neurodegenerative.

HIDROGENUL SULFURAT (H_2S)

Este un gaz, rezultat din metabolizarea L-cisteinei de către enzimele cistationin - â sintaza (CBS) şi cistationin - ă liaza (CSE).

Activitatea enzimatică a CBS este dominantă în ficat şi creier, iar cea a CSE predomină la nivelul aparatului cardiovascular. Utilizând L-cisteina ca substrat endogen, acestea realizează concentraţii variabile de H_2S (20 - 160 μM) la mamifere, prevăzute cu proprietăţi modulatoare sau mediatoare locale similare cu ale CO. Solubilitatea sa fiind de aproximativ 5 ori mai mare în solvenţii lipofili decât în apă, cantităţi dozabile se găsesc atât în ser cât şi în diferite ţesuturi şi organe (tub digestiv, ficat, creier, cord, vase, rinichi, fibroblaste, leucocite etc.) la mamifere şi om. În creier se produc concentraţii de 2 - 3 ori mai mari decât în teritoriile vasculare periferice, prevăzute cu proprietăţi neuromodulatoare centrale şi reglatoare a circulaţiei cerebrovasculare.

Pe plan funcţional, autorii suscitaţi au precizat că H_2S creşte reactivitatea receptorilor membranari glutamatergici de tip NMDA, facilitând LTP hipocampică. După Kimura (5) modularea receptorilor NMDA de către H_2S se realizează cu participarea proteinkinazei cAMP - dependente. La nivelul vaselor cerebrale, H_2S acţionează ca reglator endogen al tonusului musculaturii

netede arteriolare. Musculatura netedă a aortei şi arterei mezenterice se relaxează atât în cazul H_2S endogen cât şi a administrărilor exogene. Scăderea rezistenţei vasculare are la bază activarea canalelor ionice K_{ATP}-dependente evidenţiată cu tehnica patch-clamp. Prin acest mecanism H_2S contribuie la reglarea circulaţiei şi patogeneza hipertensiunii pulmonare hipoxice, a şocului şi injuriilor miocardice. Administrarea intravenoasă a H_2S la şobolan provoacă o reducere a presiunii sangvine antagonizată de glibenclamid - blocant al canalelor K_{ATP} dependente. Efectul vasorelaxant al H_2S fiind atenuat atât de îndepărtarea endoteliului cât şi în cazul pretratării preparatului cu metil esterul nitro-argininei (L - NAME), pare a avea şi o componentă nitrinergică. Spre deosebire de NO şi CO, H_2S nu determină activarea căii guanilat-ciclază - GMP ciclic.

În afara efectelor vasodilatatoare centrale şi periferice, H_2S determină prin mecanisme electrochimice similare proprietăţi miorelaxante gastro-intestinale şi proliferative ale reacţiilor inflamatorii tisulare. Concentraţiile mari de H_2S produc totodată modificări apoptotice celulare prin mecanismul activării MAP-kinazelor şi caspazei-3. Astfel H_2S influenţează, ca şi NO şi CO, nu numai funcţiile ci şi ultrastructura celulelor afectate.

Deşi nu s-a precizat încă dacă H_2S acţionează ca simplu gaz modulator sau îndeplineşte şi rol neurotransmiţător, sigur apare faptul că acesta face oficiul de mesager gazos atât la nivel cerebro-vascular central cât şi în diferite teritorii periferice.

Recent s-a demonstrat că H_2S participă la producerea leziunilor neurodegenerative şi ischemice din accidentele cerebro-vasculare. Inhibarea biosintezei H_2S ar putea constitui o nouă cale neuroprotectoare în terapia stroke-ului. Astfel, prezenţa şi participarea H_2S alături de NO şi CO la realizarea transmiterii de semnale intercelulare pe cale gazoasă deschide noi perspective cognitive şi aplicative cercetărilor de neurobiologie moleculară cu implicaţii fiziologice, patogenice şi terapeutice imprevizibile.

Datele succint prezentate privind principalele căi de formare şi mecanisme de acţiune a NO, CO şi H_2S ca mesageri gazoşi, impun necesitatea regândirii şi întregirii conceptului neurotransmiterii electro-chimice clasice cu cunoştinţele referitoare la transmiterea gazoasă.

Aflându-ne în plin avânt al cercetărilor consacrate necunoscutelor creierului şi neuroştiinţei în general, ne gândim a încheia cu un vechi dar binecunoscut citat atribuit părintelui medicinii Hipocrate din Cos, care-şi păstrează deplina actualitate:

„Oamenii trebuie să ştie că numai de la creier ne vin plăcerile, bucuriile, râsetul, glumele, precum şi suferinţele sufleteşti, durerile, ura şi lacrimile. Cu creierul gândim, vedem, auzim şi deosebim urâtul de frumos, răul de bine şi plăcutul de neplăcut."

I. Haulică, W. Bild

BIBLIOGRAFIE

1. Thimann KV. Hormones and analysis of growth. *Plant Physiol* 1974; 54: 450-453.
2. Wang R. Two's company, three's a crowd: Can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J* 2002; 16: 1792-1798.
3. Haulică I, Busuioc A, Dorneanu V et al. Possible involvement of L-arginine-nitric oxide pathway in the modulation of stress-induced analgesia. *Functional Neurol* 1995; 10 (4/5): 169-174.
4. Vreman HJ, Stevenson DH. Heme oxygenase activity as measured by carbon monoxide production. *Anal Biochem* 1988; 168: 31-38.
5. Kimura H. Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 129-133.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

EDUCAŢIA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - METODĂ DE OPTIMIZARE A TRATAMENTULUI BOLILOR CRONICE

Carmen Vulpoi[1], Gabriel Ungureanu[2], Ortansa Stoica[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Endocrinologie
2 Disciplina de Medicină Internă
3 Disciplina de Genetică Medicală

PATIENTS THERAPEUTICAL EDUCATION - OPTIMIZING METHOD IN CHRONIC DISEASES TREATMENT (Abstract): The technological revolution of the 20th century has changed not only the life style but also the human interrelations, including the physician-patient relationship. The old, primarily patriarchal, system (in which the patient trusted completely the physician and followed religiously his commandments) evolved into the current system in which the patient is an active partner in medical care. Patient education is increasingly recognized as an integral part of the therapy. The objectives of therapeutical education rely essentially in the improvement of the patient knowledge and skills concerning the disease and its treatment in order to harmonize his life style with the restrains of the illness. Therapeutical education must be complex, individualized, repeated, motivating, and controlled. In chronic diseases, both the health provider and the patient are in front of a permanent challenge. The educational process is in continuous movement, liable to permanent improvement. **Key words**: THERAPEUTICAL EDUCATION, PATIENT EVALUATION, THERAPEUTICAL PROGRAM

În cadrul educaţiei trapeutice, medicul ca şi pacientul se află în faţa unei provocări permanente. Procesul este în perpetuă mişcare, susceptibil de a fi modificat - ameliorat în permanenţă.

Descoperirile şi evoluţia tehnologică secolului XX au schimbat nu doar modul de viaţă dar şi relaţiile interumane. Acest lucru este în mod particular adevărat pentru medicină, nu doar din punct de vedere practic (cunoaşterea mecanismelor bolii, mijloace de explorare, tratamente) dar şi psihosocial.

Medicul nu mai este un iniţiat în misterele zeilor, singurul capabil să înţeleagă şi să îngrijească boala. Demistificată, relaţia cu pacientul nu mai este o relaţie distantă, autoritară, ci o relaţie de colaborare. Aceast fapt este cu atât mai important pentru bolile cronice, a căror evoluţie îndelungată implică pentru pacient eforturi de adaptare mai importante. S-a trecut progresiv de la modelul paternalist, în care pacientul urma cu religiozitate indicaţiile medicul său curant pe care îl considera atotcunoscător şi infailibil, la relaţii de tip paterneriat în care medic şi pacient se constituie în membri de bază a unei echipe formate în vederea luptei cu boala. În cadrul acestei echipe, medicul - cu cunoştinţele sale - propune strategii terapeutice alternative, pacientul fiind factorul decisiv în alegerea conduitei terapeutice pe care o consideră cea mai adecvată propriului sistem de valori.

Educaţia terapeutică a pacientului este deopotrivă o activitate veche şi nouă. Veche precum medicina, prescripţiile medicale

presupunând comunicare şi încercarea de a explica deciziile dar şi extrem de recentă prin complexitatea ei crescândă legată de progresul medicinii, prin cuantificarea ei şi, mai ales, prin democratizarea relaţiei medic-pacient, devinită parteneriat. Drepturile pacientului sunt consfinţite de către OMS pe baza unor principii bioetice ferme, precum respectul dreptului la autodeterminare şi demnitate umană, respectul vieţii, al justiţiei, echităţii şi universalităţii.

Conform definiţiei OMS, scopul educaţiei este de a ajuta pacientul şi familia să înţeleagă boala şi tratamentul său, să colaboreze activ, să deprindă şi să menţină capacităţile necesare pentru a-şi armoniza stilul de viaţă cu constrângerile bolii (1).

În educaţia terapeutică, medicul ca şi pacientul se află în faţa unei permanente provocări. Proces complex, cu nenumărate faţete (legate de cei doi piloni ai demersului educaţional - adaptarea la pacient şi capacitatea de a-l asculta, legate de locul de desfăşurare a dialogului - în ambulator sau în spital dar şi de cei implicaţi în activitate - pe de o parte pacientul, pe de altă parte "educatorul" care poate fi medic, asistentă medicală, dietetician, kineziterapeut, psiholog), educaţia terapeutică a pacientului este într-o perpetuă mişcare, susceptibilă de a fi modificată - îmbunătăţită - în permanenţă.

SCOPUL EDUCAŢIEI TERAPEUTICE

S-a modificat de la a spune pacientului ce anume trebuie să facă la a-l învăţa cum să îşi amelioreze/menţină singur propria stare de sănătate, îmbunătăţind astfel calitatea vieţii. În calitate de parteneri, pacienţii trebuie să înveţe suficient despre ei înşişi pentru a fi capabili să participe la deciziile terapeutice (2). Ar fi utopic să ne imaginăm că un astfel de demers este gratuit. Dar atât medicii cât şi, mai ales, factorii responsabili trebuie să înţeleagă că implementarea unor activităţi de educaţie terpaeutică, chiar dacă mai scumpă pe durată scurtă, pe termen lung, prin eficientizarea serviciilor medicale, salvează de fapt bani, meritând pe deplin investiţia (3).

PARTENERII EDUCAŢIEI TERAPEUTICE

Pacientul

Din punctul de vedere al practicianului, o bună cooperare cu pacientul presupune aderenţa acestuia (4). Aderenţa pacientului poate fi definită ca măsura în care comportamentul unui pacient, în ceea ce priveşte modificarea modului de viaţă şi luarea medicamentelor, corespunde sfatului medical. Termenul de "aderenţă" implică acceptarea, de către pacient, a schimbărilor recomandate de medic fiind considerat preferabil termenului mai larg utilizat, de "complianţă", ce presupune obedienţa pacientului în faţa unor directive şi mai puţin un acord mutual.

Aderenţa pacientului nu este o dimensiune unitară, aderenţa crescută pentru un aspect (de exemplu, dieta în obezitate) putând coexista cu o aderenţă slabă în faţă altor aspecte (activitatea fizică). Lipsa de complianţă este direct legată de amploarea modificărilor modului de viaţă cerute de terapeutică. Este domeniul în care intervin variabilele individuale.

Unele dintre ele sunt evidente (5):

- *etapele vieţii*: copil (mai maleabil dar şi mai fragil), adolescent (pentru care viaţa socială este pe primul plan), femeie însărcinată (foarte motivată pentru o stare de echilibru), adult (mai interesat de profesie decât de terapie), vârstnic (mai puţin dispus să-şi modifice stilul de viaţă şi deci necesitând un ritm mai lent de învăţare);
- *factorii de mediu*: tipul de activitate (în diabet, dietetica este mai puţin acceptată dacă pacientul este frecvent în deplasare, neavând posibilitatea de a-şi supraveghea alimentaţia), suportul familial (în programele de dializă includerea unui pacient care nu se bucură de susţinerea psihologică a familiei este de multe ori un eşec prevăzut şi asumat).

Alte variabile sunt însă mai subtile:

- *gradul de acceptare a bolii* (negare, revoltă, negociere, depresie, acceptare - etape emoţionale ale pacientului care află că are o boală cronică, enunţate de Kübler-Ross în 1969 (6) prin asemănare cu reacţia de doliu) în funcţie de care motivaţia şi aderenţa pacientului se modifică semnificativ;
- *modul de percepere a stării de sănătate* - externă (crezând că evoluţia maladiei depinde integral de factori independenţi de voinţa sa) sau internă.

Identificarea acestor variabile, ascultarea pacientului şi înţelegerea problemelor lui contribuie la o mai bună personalizare şi o centrare mai bună a discursului terapeutic (7).

Furnizorul de educaţie

Nu există reguli absolute în modalitatea de abordare a unui pacient, cu o singură excepţie: să ne asigurăm că avem cu el un dialog real. Aceasta presupune lupta cu inamicul public numărul 1 al unei consultaţii medicale, mai ales în ţara noastră: timpul. Este totuşi o investiţie care oferă bune rezultate pe termen lung (8).

Medicul implicat în tratarea unui pacient cu o boală cronică se află în faţa mai multor provocări. În primul rând, şcoala de medicină (cam peste tot în lume) se bazează pe "modelul acut" (9). Acest model, care constă în standardizarea reacţiei în faţa unei urgenţe medicale, este mai la îndemâna noastră şi recompensează mai mult. În faţa unei ameninţări vitale, medicul trebuie să reacţioneze prompt şi eficient. De multe ori pacientul este un necunoscut şi, în faţa accidentului acut, este un pacient "pasiv". Odată aplicate măsurile terapeutice (în general codificate, cu algoritmuri specifice), pacientul îşi poate relua activitatăţile anterioare, dând uitării episodul şi păstrând o atitudine recunoscătoare şi admirativă faţă de echipa medicală. Este situaţia cea mai plină de satisfacţii pentru practician.

Ingrijirile de lungă durată ("modelul cronic") au cu totul alte caracteristici. Afecţiunea este de multe ori incurabilă şi, cu excepţia episoadelor acute, are o evoluţie insidoasă. Mai mult încă, de multe ori este legată de un anume fel de viaţă, astfel încât acceptarea terapiei presupune nu doar conştientizarea unei boli pe care nu simţi că o ai cât şi schimbarea radicală a modului de viaţă. Tratamentul, important pentru supravieţuire sau/şi pentru starea de bine trebuie asigurat de însuşi pacientul, implicând o disciplină zilnică. Pentru medic aspectul monoton al demersului terapeutic, necesitatea de a relua şi reîntări indicaţiile terapeutice poate fi frustrantă. Este o altă identitate medicală, cu succese mai puţin zgomotoase şi cu frecvente frustrări. Şi totuşi, crearea unei relaţii cu pacientul, ajutarea lui în provocarea permanentă reprezentată de boală este gratificantă prin ea însăşi (9).

Educaţia terapeutică a pacientului nu este însă apanajul medicilor. Dimpotrivă, presupune o muncă de echipă în care asistentele medicale joacă un rol crucial. În aceeaşi echipă şi cu o tot at medicului implicat în tratarea unui pacient cu o boală cronicăt de mare importanţă sunt incluşi, în funcţie de boală, dieteticieni, psihologi, kineziterapeuţi etc.

PRINCIPIILE EDUCAŢIEI TERAPEUTICE

Educaţia terapeutică e, conform definiţiei OMS, "un proces continuu, permanent şi integrat îngrijirii medicale" (1). Ceea ce interesează deci este nu cantitatea de informaţii şi nivelul de cunoştinţe al pacientului la un moment dat ci progresia cunoaşterii ca urmare a demersului educativ.

Două principii sunt în mod particular

importante în educaţia pacientului simplitatea mesajului şi reîntărirea lui (2).

Simplitatea nu presupune sărăcie în informaţii ci adaptarea lor la receptor. Aceasta presupune ca educatorul să se informeze de la pacient asupra cunoştinţelor sale actuale în domeniu. Termenii trebuie adecvaţi auditoriului, ţinând cont de înţelesul lor general. Astfel, cuvântul "pozitiv" are o bună conotaţie în rândul marelui public dar în unele analize "pozitiv" poate însemna un rezultat rău, ceea ce poate crea confuzie. Învăţarea trebuie să înceapă de la concepte simple, deplasându-se apoi către cele mai complexe.

Chiar şi la cel mai "conştiincios" pacient apare un fenomen de epuizare. Un studiu american caz/martor (pacienţi incluşi într-un modul de educaţie faţă de pacienţi neimplicaţi în acest modul) (10) regăseşte la pacienţii diabetici o ameliorare a hemoglobinei glicate în grupul de studiu la 3 şi 6 luni după modulul de educaţie, paralelă cu creşterea nivelului de cunoştinţe, dar după un an nu mai existau diferenţe între cele două grupuri. *Repetarea* presupune utilizarea mai multor mijloace de comunicare (de exemplu, imagini sugestive), verificarea înţelegerii topicului (capacitatea pacientului de a reda ceea ce i s-a explicat) şi reluarea ideilor la sfârşitul sesiunii în curs dar şi la cele următoare.

Nu în ultimul rând trebuie ţinut cont de particularităţile învăţării la adult. Deşi enunţate de mai mult de un sfert de veac, principiile învăţării adultului elaborate de Knowles (11) rămân şi astăzi un element esenţial pentru sistemul de educaţie terapeutică a adultului:

- adulţii învaţă mai bine atunci când conştientizează că au nevoie să o facă ;
- învăţarea adulţilor trebuie să progreseze de la elemente ştiute la cele neştiute şi de la concepte simple la cele mai complexe ;
- adulţii învaţă mai bine atunci când participă activ şi trebuie să le creăm ocazii pentru a practica noile deprinderi ;
- adulţii au nevoie de reîntărirea deprinderilor învăţate.

MODUL DE DESFĂŞURARE A EDUCAŢIEI

În numeroase ţări medicul de familie joacă un rol central în educaţia pacientului. Medicul de familie este persoana cheie în prevenţia primară şi este păstrătorul sistemului de sănătate. În mod tradiţional, însă, spitalele ocupă un loc cel puţin la fel de important în dezvoltarea educaţiei pacientului. Educaţia terapeutică în spitale are drept efect scurtarea spitalizării, diminuarea anxietăţii pacientului, creşterea stării de bine a pacienţilor şi îmbunătăţirea eficienţei îngrijirilor medicale (12).

În afara educaţiei individuale (particularizată, axată pe individualitatea pacientului), deosebit de eficientă este educaţia de grup, metodele interactive şi utilizarea de mijloace audio-vizuale vizând o mai bună cunoaştere a bolii, recunoaşterea şi combaterea factorilor de risc şi a complicaţiilor, conştientizarea importanţei auto-îngrijirii, deprinderea unor metode de automonitorizare etc.

Fiecare din aceste forme de educaţie prezintă avantaje şi dezavantaje. Educaţia individuală, cea mai utilizată la consultaţii sau la vizită în spital, este cea mai adecvată atunci când se discută subiecte sensibile, stabilind o mai bună legătură cu pacientul dar este mai puţin structurată, consumă timp mult şi este lipsită de dinamismul grupului. Educaţia în grup câştigă timp, permite schimbul de experienţă între pacienţi, este convivială şi stimulativă, dar uneori grupul este prea heterogen, programarea întâlnirilor poate fi dificilă, unii pacineţi pot fi inhibaţi atunci când vorbesc, e mai greu să dai fiecăruia aceeaşi atenţie (9,13).

Un loc important în succesul educaţiei terapeutice îl are implicarea pacienţilor ca

grup cu interese comune dar şi a anturajului pacienţilor, familia, prietenii, comunitatea din care face parte (14). Rolul asociaţiilor pacienţilor este din ce în ce mai mare, unele dintre ele implicându-se în activităţi educaţionale, cum ar fi, în Franţa, în cazul diabetului sau al hemofiliei (15). Nu în ultimul rând un rol deosebit îl are suportul familial, nu doar în sprijinirea psihologică a pacientului, dar şi în realizarea unor activităţi proprii, mai ales în asociaţiile familiilor copiilor cu diverse dizabilităţi.

Educaţia utilizează din ce în ce mai mult tehnicile moderne. Educaţia cu ajutorul computerelor este o strategie eficientă în prezentarea informaţiilor şi pentru îmbunătăţirea asimilării cunoştinţelor. Programele computerizate permit pacientului să se verifice şi chiar să pună în practică o parte din noţiunile învăţate. Utilizatorii de computere vor fi tentaţi să navigheze pe internet în căutarea unor răspunsuri, ceea ce implică atenţie suplimentară din partea educatorilor, care trebuie să le explice că informaţia de pe internet nu este monitorizată de nici o autoritate care să verifice veridicitatea datelor, aşa încât pacienţii trebuie să fie atenţi ce site folosesc (13,16).

Educaţia verbală a pacientului trebuie să fie însoţita de informaţia scrisă. Aceasta întăreşte cunoştinţele pacientului, reduce anxietatea şi ajută pacientul să se îngrijească singuri (2,9).

CONDIŢIILE UNEI EDUCAŢII EFICIENTE

Pentru a fi eficientă, educaţia terapeutică a pacientului trebuie să fie individualizată, adaptată pacientului în funcţie de percepţia personală a simptomelor şi reprezentarea bolii, inserţia socială, particularităţile bolii însăşi ; permanentă, într-o continuă evoluţie, caracterizându-se prin sprijin necondiţionat şi prin împărtăşirea dificultăţilor, motivantă, în funcţie de scara de valori a pacientului, complexă şi controlată, cu reevaluări periodice.

Educaţia terapeutică e dificilă dar motivantă. Se referă la toate activităţile educaţionale îndreptate spre pacient, incluzând aspectele de educaţie terapeutică şi ale stării de sănătate, promovarea sănătăţii clinice. Într-un raport al unei reuniuni care a avut loc la Paris în 1999, Deccache şi Aujoulat (17) descriu factorii care au influenţat ameliorarea educaţiei în Europa

- cercetarea şi standardele bazate pe dovezile ştiinţifice,
- organizarea îngrijirii medicale,
- sprijinul metodologic,
- valorile profesionale,
- recunoaşterea locului pacientului în politica de sănătate.

CONCLUZII

Între pacient şi medic se stabileşte deci o adevărată relaţie de parteneriat. Mijloacele au evoluat de la modelul didactic către o abordare care iese în întâmpinarea pacientului şi care utilizează capacităţile sale intelectuale, emoţionale şi manuale. Rigiditatea cursurilor magistrale a fost înlocuită de dialog şi de activităţi ludice, prin intermediul cărora învăţarea este mai uşoară. Esenţialul constă în a încerca să înţelegem fără a dramatiza sau/şi a culpabiliza pacientul, a înţelege aşteptările şi limitele sale, pozitivând progresul.

Între subiectele chestionarelor, uneltele atelierelor practice, suportul audio-vizual al prezentărilor se află doi oameni care se confruntă. Relaţia nu mai poate fi o rlaţie de putere ci una de egalitate, de colaborare, de empatie. Ea trebuie să stabilească, după cum spune Jean-Philippe Assal (18). poduri de legătură: pentu a face schimburi, pentru a descoperi noi teritorii, pentru a aduce un sprijin vital. Dar un pod trebuie să fie solid – trebuie deci să fie bine construit, în echipă, cu un proiect durabil. Si, deşi orice pod este important, e preferabil să fie bidirecţional.

Reţeaua de educaţie este în plină dezvoltare peste tot în lume. Activitatea de educare a pacientului este cea mai veche, cea mai frecventă dar şi cea mai puţin structurată (organizare, formarea intervenanţilor, durata intervenţiilor ...). Învăţământul medical tradiţional acordă prea puţină importanţă dimensiunii psihologice în terapia unei boli. Totuşi, în Europa (şi România nu face excepţie) relaţia medic-pacient s-a bazat întotdeauna pe încredere.

"Antrenarea antrenorilor" ar putea fi un prim pas. Un curs de educaţie (terapeutică) a pacientului ar reuşi structureze această relaţie empatică transformând-o într-un instrument de ajutorare a pacientului, în vederea îmbunătăţirii efectelor tratamentului dar şi a calităţii vieţii. In cadrul educaţiei trapeutice, medicul ca şi pacientul se află în faţa unei provocări permanente. Procesul este în perpetuă mişcare, susceptibil de a fi modificat - ameliorat în permanenţă.

BIBLIOGRAFIE

1. *** World Health Organisation. Therapeutic patient education: educational considerations. In: *Report of WHO Working Group*. WHO, Regional Office for Europe, Geneva, 1998
2. Freda MC. Issues in patient education. *J Midwifery Womens Health* 2004, 49 (3): 203-209.
3. Tattersall R. Patient education 2000: Take-home messages from this congress. *Patient Educ Couns* 1995; 26: 373-377.
4. Ungureanu G, Stoica O. Patologia iatrogenă - dificultăţi de abordare: delimitarea domeniului şi evaluarea dimensiunilor problemei. *Revista Română de Bioetică* 2006; 4: 39-44.
5. Maldonato A, Bloise D, Ceci M, Fraticelli E, Falluca F. Diabetes mellitus: lessons from patient education, *Patient Educ Couns* 1995; 26: 57-66.
6. Kübler-Ross E. *Les derniers instants de la vie*. Genève: Labor et Fides, 1975.
7. Lacroix A, Jacquement S, Assal JP, Benroubi M. The patients' voice: testimonies from patients suffering from chronic disease. *Patient Educ Couns* 1995; 26: 193-199.
8. deVires TP, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. *Ghid pentru buna presciere a medicamentelor*. OMS 1994. versiune în limba romană. Bucureşti: Ed. Meridiane, 2000.
9. Lacroix A, Assal JP. *Therapeutic Education of Patients. New approaches to chronic ilness*. Paris: Vigot, 2000.
10. Ridgeway NA, Harvill DR, Harvill LM, Falin FM, Forester GM, Gosse OD. Improved control of type 2 diabetes mellitus: a practical educatiuon/behaviour modification program in a primary care clinic. *South Med J* 1999; 92: 667-672.
11. Knowles M. *The modern practice of adult education. From pedagogy to andragogy*. Revised and updated. Chicago: Association Press. Follet Publishing Company, 1980.
12. Visser A, Deccache A, Bensing J. Patient education in Europe: united differences. *Patient Educ Couns* 2001; 44: 1-5.
13. Freda MC, Damus K, Andersen HF, Merkatz IR. A PROPP for the Bronx: Preterm birth prevention educâtion in the inner city. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 93-96.
14. Funnell M, Anderson R. Working toward the next generation of diabetes self-management education. *Am J Prev Med* 2002; 22: 3-5.
15. Fournier C, Mischlich D, d'Ivernois JF, Sandrin-Berthon B, Ménard J. Towards promotion, structuring and acknowledgement of patient education activities in France. *Patient Educ Couns* 2001, 44, 29-34.
16. Lewis D. Computers in patient education. *Comput Inform Nurs* 2003; 21: 88-96.
17. Deccache A, Aujoulat A. An European perspective: common developments, differences and challenges in patient education. *Patient Educ Couns* 2001; 44: 7-14.
18. Assal JP. Bridges, why and from where to where? *Patient Educ Couns* 1995; 26: 11-15.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ VARICEALĂ - COMPLICAŢIE MEREU ÎN ACTUALITATE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Cristina Cijevschi Prelipcean[1], I. Sporea[2], Cătălina Mihai[1], P. Gogălniceanu[3], V.L. Drug[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
2 Clinica de Gastroenterologie şi Hepatologie
3 University College of London

VARICEAL UPPER DIGESTIVE BLEEDING - AN EVER NEW COMPLICATION IN LIVER CIRRHOSIS (Abstract): Variceal bleeding in liver cirrhosis is a medical emergency with a high mortality. The therapeutic options in patients with portal hypertension are: treatment of acute bleeding from varices, prevention of the first bleeding episode and prevention of rebleeding. Treatment of acute bleeding from varices includes: blood volume restitution, use of antibiotics for preventing bacterial infections, vasoactive drug therapy (terlipressin, somatostatin, vapreotide, octreotide), endoscopic band ligation for acute esophageal bleeding and endoscopic therapy with tissue adhesive (cyanoacrylate) for acute gastric variceal bleeding. Endoscopic treatments are best used in association with pharmacological therapy. In primary prophylaxis non-selective beta- blocker therapy and endoscopic band ligation are useful. Beta blockers, band ligation or both should be used for prevention of recurrent bleeding. In patients who fail endoscopic and pharmacological treatment for prevention of rebleeding TIPS and transplantation should be considered. **Key words**: LIVER CIRRHOSIS, VARICEAL BLEEDING, VASOACTIVE DRUG THERAPY, ENDOSCOPIC TREATMENT

Sângerarea variceală este o complicaţie gravă, severă şi frecventă în ciroza hepatică. În urmă cu 25 de ani datele din literatură arătau o mortalitate de 50% la primul episod hemoragic prin efracţie variceală, procent care creştea cu încă 30% la episoadele următoare de sângerare (1). Datele actuale indică scăderea de 3 ori a mortalităţii intraspitaliceşti în hemoragia variceală (2). Acest lucru se datorează folosirii pe scară largă a substanţelor vasoactive, diagnosticului şi tratamentului endoscopic precoce, profilaxiei cu antibiotice (2).

Formarea, dilatarea şi în final ruperea varicelor esofagiene reprezintă o complicaţie majoră, dramatică a hipertensiunii portale (HTP) din ciroza hepatică. În conceptul fiziopatologic modern de apariţie şi efracţie a varicelor esofagiene gradientul presional portal (diferenţa între presiunea portală şi cea din cava inferioară) joacă un rol cheie. HTP este un sindrom aproape obişnuit în evoluţia afecţiunilor cronice hepatice caracterizat prin creşteri patologice peste 5 mmHg a gradientului presional portal. Ruperea varicelor esofagiene cu apariţia HDS variceale se produce la un gradient presional portal peste 12 mmHg.

Tratamentul optim al pacientului cu hemoragie variceală se individualizează în 3 etape distincte: tratamentul hemoragiei active; prevenirea primului episod hemoragic prin

efracţie variceală; prevenirea recurenţelor hemoragice după obţinerea hemostazei.

EVALUAREA RISCULUI PRIMEI HEMORAGII VARICEALE

Varicele esofagiene

Predictibilitatea apriţiei primei hemoragii prin efracţie variceală poate fi dată de factori clinici, hemodinamici, endoscopici.

Factori clinici: a) insuficienţa hepatică: riscul hemoragic este direct proporţional cu insuficienţa hepatică (cu cât insuficienţa hepatică este mai severă cu atât riscul hemoragic este mai mare)(3); *b) consumul de alcool* - abstinenţa scade riscul hemoragiei; *c)* apariţia *altor complicaţii* în istoria naturală a bolii (carcinom, peritonită bacteriană spontană etc).

Factori hemodinamici: a) gradientul presional portal > 12 mmHg arată risc înalt de sângerare variceală (4); *b)* factorul care determină ruptura variceală este reprezentat de *tensiunea din peretele variceal*. Grosimea redusă a peretelui variceal şi absenţa ţesutului de susţinere fac ca tensiunea din peretele variceal să fie factor important în apariţia sângerării variceale. Succesul metodelor de hemostază este invers proporţional cu suprafaţa variceală ruptă.

Factori endoscopici

a) Mărimea varicelor esofagiene. Clasificarea varicelor esofagiene după mărime:

a. varice mici, drepte, evidenţiate prin manevra Valsalva

b. varice care acoperă 1/4 din lumenul esofagian

c. varice mari care acoperă 1/2 din lumenul esofagului

d. varice pseudotumorale care ocupă 3/4 din lumenul esofagian.

Incidenţa sângerării este de 7% pentru varicele de grad mic şi de 30% pentru cele mari (5).

b) *Culoarea roşie*; numeroase studii au arătat că riscul hemoragic creşte dacă endoscopic se semnalează spoturi roşii în peretele variceal ("red, hematocystic, cherry sau roşu difuz variceal").

Varicele gastrice

În mod obişnuit se gasesc la cardia , în continuarea celor esofagiene. Cele izolate sunt localizate cel mai frecvent în fundus. Hemoragiile prin varice gastrice reprezintă un procent mic - 10% din HDS prin HTP (6,7,8). Sângerarea prin varice gastrice se însoţeşte de mortalitate ridicată care poate ajunge până la 40% (7).

Clasificare:

1. În funcţie de momentul apariţiei (7)

- *iniţiale* - la prima endoscopie - 25%;
- *secundare* - la 2 ani de la eradicarea celor esofagiene în 10 % din cazuri.

2. Clasificare topografică (7)

Clasificarea SARIN

I. gastroesofagiene tip 1 (joncţionale) - la 2-5 cm sub joncţiunea esogastrică, reprezintă continuarea celor esofagiene;

II. gastroesofagiene tip 2 - varice fundice, asociate cu cele esofagiene;

III. gastrice izolate tip 1 - fundice, independente, de cele esofagiene;

IV. gastrice izolate tip 2 - situate oriunde în stomac (corp, antrum).

Conform studiilor de specialitate sângerarea prin varice gastrice izolate este mai severă comparativ cu sângerarea prin varice esogastrice (9).

TRATAMENTUL HEMORAGIEI DIGESTIVE SUPERIOARE ACTIVE PRIN EFRACŢIE VARICEALĂ

I. Măsuri generale în tratamentul HDS prin efracţie variceală

Anamneza (luată de la pacient şi anturaj) şi examenul clinic obiectiv sunt elemente importante. *Anamneza* stabileşte: preexistenţa suferinţei hepatice şi comorbidităţile, complicaţiile cirozei hepatice, consumul de aspirină şi alte AINS. *Examenul clinic* obiectiv pune în evidenţă stigmate de ciroză hepatică: icter sclerotegumentar, steluţe vasculare, circulaţie colaterală, echimoze, ascită, edeme etc.

Măsurile generale au ca *scop*: corectarea hipovolemiei, oprirea sângerării şi resângerării precoce, prevenirea complicaţiilor secundare sângerării active, prevenirea deteriorării funcţiei hepatice.

Sunt necesare următoarele măsuri (10, 11,12):

- asigurarea a 2 sau 3 linii de abord venos;
- ± intubare endortaheală pentru prevenirea aspiraţiei;
- corectarea hipovolemiei prin administrare de albumină şi soluţii coloidale;
- prevenirea infecţiei prin administrarea de cefalosporine de generaţia III; administrarea de antibiotice diminuă infecţiile bacteriene, resângerarea imediată şi mortalitatea intraspitalicească;
- pulsoximetru în timpul endoscopiei;
- transfuzie de sânge: volumul optim este greu de stabilit, având în vedere că hipovolemia, prin efect vasoconstrictor splanhnic, pare a fi responsabilă de oprirea hemoragiei (explicaţie care câştigă teren) în 50 % din cazuri, iar pe de altă parte, pot exista complicaţii legate de transfuziile de cantităţi mari de sânge (alterarea hemostazei, microembolism pulmonar). Scopul transfuziei este stabilizarea Hb la valoarea de 8 g/dl; "over expansion" poate determina creşterea presiunii portale şi precipitarea recurenţei hemoragice;
- menţinerea funcţiei renale, ştiut fiind că apariţia sindromului hepatorenal se însoţeşte în 95% din cazuri de deces;
- tratamentul encefalopatiei (lactuloză);
- nutriţie parenterală adaptată la starea pacientului.

II. Tratamentul farmacologic în HDS activă prin efracţie variceală are triplu scop: controlul HDS active, prevenirea resângerării imediate, reducerea mortalităţii.

Tratamentul farmacologic ideal trebuie să fie uşor de administrat, să asigure hemostază imediată, să aibă efecte secundare reduse.

Substanţele folosite sunt vasopresina şi omologul sintetic terlipresina, somatostatina şi octeotridul.

Vasopresina - bolus iniţial 20 ui/5 min, apoi 0,4 - 0,8 u/min 5 zile; se administrează i.v. sau selectiv în mezenterica superioară; efectul vasoconstrictiv neselectiv splahnic şi sistemic se face prin receptorii V din musculatura netedă. Vasoconstricţia sistemică determină reacţii din partea altor organe şi în special cord şi vase în 20% din cazuri (aritmii, HTA tranzitorie, infarct), necroză intestinală, crampe abdominale. Aceste efecte secundare au determinat asocierea de *nitroglicerină* (transdermic sub formă de plasture cu eliberare lentă, deoarece alt mod de administrare nu asigură concentraţia plasmatică eficientă), cu reducerea la jumătate a efectelor secundare (13,14).

Terlipresina - omolog sintetic al vasopresinei cu eliberare lentă şi efecte secundare reduse, diminuă susţinut presiunea portală şi în circulaţia colaterală, cu scăderea prelungită a presiunii în varicele esofagiene (15,16). Se administrează la 4 ore coreltat cu greutatea corporală: 1 mg sub 50 kg, 1,5 mg între 50-70 kg, 2 mg peste 70 kg ± plasture de nitroglicerină. Are eficienţă identică cu somatostatina şi octreotidul (9,17).

Somatostatina - hormon gastrointestinal produs de o genă aflată pe braţul lung al cromosomului 3, are timp de înjumătăţire foarte scurt (2-3 minute) şi necesită perfuzie continuă 250 μg/oră minim 30 ore (pentru eficienţa hemostazei). Trebuie menţinută 5 zile pentru profilaxia recidivei hemoragice imediate. Perfuzia este precedată de bolus 250 μg (15,16,17).

Octreotidul - analog sintetic, se administrează 50 μg/bolus + perfuzii 25-50 μg/oră/5 zile. La administrarea în bolus poate apare bradicardie şi creşterea presiunii pulmonare şi sistemice (16,17).

Vapreotidul - omolog al somatostatinei are aceleaşi efecte cu octreotidul.

Tratamentul farmacologic de hemostază trebuie instituit *imediat ce există suspiciunea clinică* de sângerare prin efracţie variceală, chiar înainte de confirmare prin endoscopie.

Tratamentul farmacologic se menţine *5 zile* pentru prevenirea resângerării imediate şi are *efect sinergic cu terapia endoscopică* (ligatură, scleroterapie) (5,10).

Un loc aparte, amintit de altfel pe scurt la măsurile generale, îl reprezintă *administrarea de antibiotice*. Pacientul cirotic cu infecţii bacteriene are risc de resângerare imediată de 6-7 ori mai mare comparativ cu cei fără infecţie. Consensul Baveno IV recomandă administrarea profilactică de antibiotice în episodul de sângerare activă prin HTP la toţi pacienţii cirotici. Sunt recomandate, de obicei, cefalosporine de generaţia III (5,9,10,16).

III. Tratamentul endoscopic în sângerarea variceală activă

Se recomandă tuturor pacienţilor cu sângerare activă care este documentată ca fiind prin efracţia varicelor esofagiene.

Ligatura endoscopică, introdusă din 1986 de Stiegmann şi Goof, este superioară scleroterapiei, cu următoarele argumente (15,16,17,18,19): eradicarea mai rapidă a varicelor esofagiene comparativ cu scleroterapia; sângerare recurentă mai mică; mai puţine complicaţii locale (stricturi, ulcere); timp mai scurt de obţinere a obliterării complete comparativ cu scleroterapia; rar induce bacteriemie.

Complicaţiile ligaturii sunt minore şi limitate: ulceraţiile esofagiene pot fi considerate ca făcând parte din metodă, disfagia tranzitorie şi hemoragia postligatură de obicei nu ridică probleme deosebite de conduită (19).

Dezavantajele ligaturii: recurenţa varicelor mai frecventă necesitând supraveghere endoscopică; este mai dificil de efectuat comparativ cu scleroterapia, necesitând endoscopist antrenat.

Ligatura endoscopică are efect sinergic cu terapia farmacologică şi determină hemostază în 90% din cazuri. Combinaţia ligaturii cu scleroterapia nu aduce beneficii în plus comparativ cu folosirea numai a ligaturii (18,19).

Scleroterapia endoscopică descrisă ca metodă de hemostază încă din 1933 de Pemberton şi efectiv folosită în în hemoragia variceală din 1939 realizează o hemostază eficientă în 85% din cazuri (17,18,19).

Se poate face prin tehnică intravasală, paravasală sau mixtă cu variate substanţe sclerozante (tetradecyl de sodiu, moruat de sodiu, oleat de etanolamină, polidodecanol, etanol) în concentraţii diferite, injecţii de volum diferite (0,5-1,5 ml în fiecare punct) care nu trebuie să depăşească 12-15 ml pe şedinţă.

Complicaţiile sunt mai frecvente comparativ cu ligatura:

- *Minore* (dureri retrosternale, febră, bacteriemie tranzitorie, pulmonare, de motilitate esofagiană)
- *Majore* (ulceraţii esofagiene, perforaţiile esofagului, stenoze esofagiene)
- Excepţionale (fistula esobronşică, abcese cerebrale, pseudoobstrucţie intestinală, bezoari gastrici).

IV. Sonda Sengstaken Blakemore

Tamponada mecanică cu sondă Blakemore determină hemostază în 90% din cazuri pentru minim 12-48 ore. Este o metodă traumatizantă pentru bolnav, arareori acceptată cu uşurinţă, însoţită de complicaţii frecvente (de la durere toracică până la ruptura traheei, obstrucţia laringelui, esofagului). Recidiva hemoragică apare în jumătate din cazuri.

V. Şuntul portosistemic transjugular (TIPS)

În afara ascitei refractare, hidrotoraxului, sindromului Budd Chiari, TIPS-ul este indicat în HDS prin efracţie variceală în care tratamentul hemostatic farmacologic şi endoscopic (încercat de cel puţin 2 ori) a

eşuat (5,10). Determină hemostază în 90% din cazuri, atât în varicele esofagiene cât şi în cele gastrice rupte. Este o metodă fiziopatologică care urmăreşte să scadă presiunea portală de manieră permanentă, mai puţin traumatizantă ca şuntul portosistemic (20). Poate fi considerată ca metodă de aşteptare de către pacienţii care vor beneficia în continuare de transplant hepatic.

Contraindicaţii (9,16,17): insuficienţă hepatică severă în etiologia căreia nu este sângerarea variceală; insuficienţă cardiacă severă (TIPSS poate determina instalarea insuficienţei cardiace drepte acute prin creşterea debitului cardiac şi a volumului sanguin); cancerele cu alte localizări decât cea hepatică sunt contraindicaţii relative. Este o metodă laborioasă care se poate însoţi de complicaţii imediate (hemobilie, fistule vasculare, insuficienţă hepatică acută, febră), dar şi tardive (stenoza şuntului, encefalopatie portală, alterare funcţională hepatică, hemoliză).

În hemoragia activă prin efracţia varicelor gastrice rolul benefic al substanţelor vasoactive nu a fost probat, deşi acestea se administrează în practica curentă.

Scleroterapia (cyanoacrilat + lipiodol în părţi egale) reuşeşte să fie eficientă în 40% - 100% (6). În schimb, recidiva hemoragică este extrem de ridicată. Se mai poate folosi ligatură endoscopică şi ansele detaşabile situaţie în care se obţine hemostază în 85%-95% din cazuri (8), însă cu resângerare în peste jumătate din cazuri.

Prin tamponadă cu sonda Blakemore se obţine hemostaza imediată în 90% din cazuri (8).

În caz de eşec al terapiei endoscopice la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă TIPS. TIPS reuşeşte să controleze sângerarea iniţială prin varice gastrice în 95% din cazuri. Este însoţit de mortalitate de 1%, în special prin obstrucţia protezei (9).

PREVENIREA APARIŢIEI PRIMEI HEMORAGII LA PACIENŢII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Profilaxia primară se poate realiza prin tratament farmacologic şi/sau endoscopic.

I. Tratamentul farmacologic

Tratamentul farmacologic profilactic se face cu substanţe vasoactive; pentru a fi eficiente acestea trebuie să îndeplinească următoarele condiţii: să aibă timp de înjumătăţire prelungit; efecte secundare reduse; să scadă presiunea portală cu 20% faţă de valoarea iniţială sau sub 12 mmHg; raport optim cost / beneficiu.

1. Betablocantele neselective

Propranololul rămâne şi astăzi cel mai folosit blocant neselectiv β_1, β_2 atât în profilaxia primară cât şi în prevenirea recurenţelor hemoragice la pacientul cirotic.

Mecanism de acţiune şi posologie: reduce presiunea venoasă portală prin diminuarea circulaţiei splahnice; se administrează în doze cuprinse între 40-300 mg/zi în aşa fel încât frecvenţa cordului să scadă cu 25% comparativ cu nivelul de bază; scade presiunea portală cu 20% sau sub 12 mmHg numai la 30-40% din pacienţii cirotici la care a fost administrat. Explicaţia pentru acest lucru este dată de creşterea rezistenţei în colateralele portale şi intrahepatice (1).

Nadololul, spre deosebire de propranolol, se administrează în doză unică de 80 mg/zi. Are efecte secundare mai puţine iar cele benefice sunt similare cu ale propranololului (21).

2. Alte substanţe farmacologice folosite în profilaxia primară

Carvedilolul (β_1 blocant + α_1 adrenergic) combină efectele propranol/nadolol cu ale prazosinului, determinând scăderea presiunii portale, dar şi hipotensiune. Se administrează 12,5 mg/zi (22). Necesită în continuare studii aprofundate pentru a putea fi recomandat în tratamentul profilactic.

Nitrovasodilatatoarele, scad presiunea portală prin mecanisme complexe: vasoconstricţie arterială mezenterică mediată reflex prin baroreceptori; relaxarea miofibroblaştilor din septurile fibroase şi din zonele presinusoidale hepatice; vasodilataţie directă a circulaţiei venoase colaterale. Se administrează 20-80 mg/zi corelat cu valorile tensiunii arteriale. Sunt indicate la pacienţii care au contraindicaţii pentru propranolol (astm bronşic etc.).

Asocierea propranolol-vasodilatator are rezultate discordante în trialurile publicate în literatura de specialitate. Are utilitate limitată datorită scăderii importante a tensiunii arteriale, efecte greu de tolerat la bolnavii cirotici (obişnuit hipotensivi, în special cei cu ascită şi edeme). Consensurile actuale (inclusiv Baveno IV), nu recomandă asocierea propranolol - nitrovasodilatator în profilaxia primară a hemoragiei variceale, ci numai în cea secundară (10).

Clonidina: agonist central al receptorilor α_2, acţionează direct asupra presiunii arteriale la cirotici (scade rezistenţa simpatică periferică, nivelul plasmatic al catecolaminelor şi activitatea reninei plasmatice) (12). Determină scăderea presiunii portale prin diminuarea rezistenţei vasculare în sistemul port şi în circulaţia splahnică. Datorită hipotensiunii severe pe care o induce nu se recomandă în tratamentul de lungă durată al HTP.

Diureticele antialdosteronice scad presiunea portală prin scăderea volumului plasmatic (de obicei la pacientul cirotic se asociază volum plasmatic crescut şi vasodilataţie periferică). Determină scăderea gradientului portal şi scăderea presiunii în varicele esofagiene (singure sau asociate propranololului atunci când pacientul nu poate tolera doze ridicate de propranolol). Pot fi recomandate în tratamentul adjuvant al profilaxiei secundare în ciroza hepatică.

Blocanţii receptorilor serotoninergici S2 (risanterină, ketanserină) scad rezistenţa vasculară în colateralele portale fără cointeresarea fluxului renal. Semnalaţi din 1992 în literatura de specialitate, nici în 2007 nu pot fi recomandaţi obişnuit la pacientul cirotic, necesitând, pentru aceasta, studii aprofundate.

O dată cu progresele cunoaşterii fiziopatologiei HTP, au apărut şi *alte medicamente* care au în principal ca mod de acţiune scăderea rezistenţei vasculare hepatice sau a fluxului splahnic: blocanţii α adrenergici (prazosinul), inhibitorii sistemului renină-angiotensină (losartan), inhibitorii de endotelină şi substanţele care eliberează selectiv hepatic oxidul nitric. Aceste noi grupe de medicamente se află în faza de cercetare şi nu pot fi recomandate în practica curentă.

O întrebare legitimă care se ridică este: cine beneficiază de tratament profilactic farmacologic pentru prevenirea HDS prin efracţie variceală. Din acest punct de vedere se identifică următoarele 3 categorii distincte:

- *ciroza fără varice esofagiene*: datele recente din literatură NU sprijină folosirea β blocanţilor neselectivi în prevenirea formării varicelor esofagiene, deşi există studii care sugerează că pacienţii la care administrarea acestor medicamente diminuă cu cel puţin 10% presiunea portală vor avea o încetinire a apariţiei varicelor esofagiene (10).
- *ciroza hepatică cu varice mici*. În cazul varicelor mici profilaxia trebuie considerată în special la cei cu risc înalt de sângerare (spoturi roşii pe peretele variceal sau insuficienţă hepatică avansată - Child C) (5,10). Există studii, neacceptate unanim, care susţin că administrarea de propranolol în această situaţie ar preveni creşterea varicelor esofagiene (10).
- *ciroza hepatică cu varice medii sau mari (> 5 mm)*. Administrarea blocanţilor â adrenergici neselectivi reduc riscul HDS iniţiale de la 30-40% la 15-20% în primii 2 ani (10,23).

II. Tratamentul endoscopic

În anumite situaţii în profilaxia primară a sângerării prin efracţie variceală se pot folosi şi metode endoscopice. Este preferată *ligatura endoscopică* scleroterapiei, întrucât se însoţeşte de o rată mai mică de complicaţii (23,24). Manevra endoscopică de ligatură endoscopică se poate însoţi de un risc mic, dar care nu poate fi neglijat, de apariţie a HDS (23,24). În profilaxia primară ligatura endoscopică se recomandă în următoarele 3 situaţii: dacă există risc înalt de sângerare - varice mari cu spoturi roşii; în cazul intoleranţei sau contraindicaţiilor la β blocanţi (aproape 30% din cazuri); dacă constatăm că administrarea β blocanţilor nu determină scăderea gradientului presional portal cu 20% sau sub 12 mmHg.

În concluzie putem afirma următoarele în profilaxia primară: β blocantele au aceeaşi eficienţă cu ligatura endoscopică în prevenirea HDS inaugurale (10,25); ligatura, la rândul ei este superioară scleroterapiei profilactice (10).

III. În profilaxia HDS prin efracţie variceală nu se recomandă metode chirurgicale, de exemplu şuntul portocav. Acesta diminuă riscul primei hemoragii variceale dar creşte substanţial mortalitatea şi riscul encefalopatiei hepato-portale. Chiar tehnicile de devascularizare folosite de către japonezi, superioare şuntului portocav, necesită pentru a putea fi recomandate confirmare prin studii largi.

În profilaxia primară în varicele gastrice se folosesc β blocante neselective, fără ca să existe date suficiente ca să justifice un consens privind acest lucru. În schimb, este unanim acceptată contraindicaţia tratamentului endoscopic pentru prevenirea primului episode hemoragic prin varice gastrice (6,7,10).

PROFILAXIA SECUNDARĂ ÎN HDS VARICEALĂ

Profilaxia secundară este farmacologică şi endoscopică. După un prim episod de sângerare variceală, riscul recidivei este de aproximativ 60-70% în următorii 2 ani, cu o mortalitate de 30% (10).

I. Tratament farmacologic. Ideal, administrarea β blocantelor scade eficient presiunea portală sub 10 mmHg şi face aproape nul riscul de resângerare (5,10).

II. Terapia endoscopică. Este preferată ligatura datorită avantajelor deja amintite.

Când se instituie profilaxia secundară pentru prevenirea resângerării?

Profilaxia secundară ar trebuie să înceapă cât mai repede posibil, adică în a 6-a zi de la episodul de sângerare acută. Se identifică următoarele grupe de pacienţi la care se instituie profilaxie secundară (5,10,16,17):

a. ciroză fără terapie profilactică primară

o β blocante sau ligatură endoscopică sau β blocante + ligatură (cel mai eficient, dar nu există studii aprofundate).

o în cazul β blocantelor sunt necesare măsurători hemodinamice care să arate eficienţa acestora în scăderea presiunii portale sub 10 mmHg sau cu 20% faţă de presiunea portală iniţială.

b. ciroză care a sângerat sub profilaxie primară cu β blocante

o în aceste situaţii la β blocante se adaugă ligatură variceală.

c. ciroză cu contraindicaţii sau intoleranţă la β blocante

o ligatura este preferată pentru prevenirea resângerării.

Eşecul profilaxiei secundare

Eşecul prevenirii resângerării se defineşte ca fiind un singur episod semnificativ clinic de resângerare, datorat HTP (Baveno IV). În această situaţie se se recomandă (10): TIPS sau şunt spleno - renal distal în insuficienţa hepatică A/B Child; transplant hepatic (cu TIPS utilizat ca "punte" până la transplant) în insuficienţa hepatică clasa B/C Child.

Profilaxia secundară a sângerării prin

varice gastrice. Prin analogie cu varicele esofagiene se pot folosi β blocante neselective, dar nu există până în prezent studii randomizate care să dovedească eficienţa acestora. Pacienţii vor fi evaluaţi în vederea TIPS-ului şi transplantului hepatic.

BIBLIOGRAFIE

1. de Franchis R et al. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001 ; 5 : 645-663.
2. Bosh J et al. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003 ; 361 : 952-954.
3. Schepis F et al. Wich patient with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection. *Hepatol* 2001 ; 33 : 333-338.
4. Zoli M et al. Natural history of cirrhotic patients with small esofageal varices : a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 503-508.
5. *** ASGE Guideline : the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. update July 2005, vol 62, no 5 ; 651-654.
6. Sarin SK et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices : a long term follow up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatol* 1992 ; 16 : 1343-1349.
7. Sarin SK, Management of gastric varices. *Balliere's Clin Gastroenterol* 1992 ; 6 : 527-535.
8. Bhasin DK. Variceal bleeding and portal hypertension. New lights and old horizon. *Endoscopy* 2004 ; 36 (2) : 125.
9. Jalan R et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *BSC Guidelines in Gastroenterology* 2000 ; 5-6.
10. DeFranchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005 ; 43 : 167-176.
11. Bosh J, Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003 ; 38 : S54-S55.
12. Cijevschi C, Sporea I. *Hemoragia digestivă superioară*. Ed. Mirton 2004 : 92-96.
13. Conn HO. Vasopressin and nitroglycerin in the treatement of bleeding varices : the bottom line. *Hepatol* 1986 ; 6 : 523-525.
14. Bolognesi M et al. Complications in the medical treatment of portal hypertension. In : de Franchis R editor. Portal Hypertension. Baveno III, 2001, 181-183.
15. Silvan C. Acute variceal bleeding and vasoactive drugs. In : de Franchis R editor. *Portal Hypertension*. Baveno III, 2001, 144.
16. *** Conference de Consensus. Complications de l'hyperetnsion portale chez l'adult. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2004 ; 2 : 142.
17. Comar FM et al. Portal hypertensive bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2003 ; 32 : 1085-1086.
18. Gimson A et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding esophageal varices. *Lancet* 1993 ; 432 : 391-394.
19. Baroncini D et al. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treetement of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997 ; 29 : 235-240.
20. Van Bunren HR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *New Engl J Med* 1994 ; 336 : 265-268.
21. Merkel C et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterol* 2004 ; 127 : 476-484.
22. Banares R et al. Carvedilol, a new nonselective beta-blocker with intrinsic anti-alpha$_1$-adrenergic activity, has a greater portal hypotensive effect than propranolol in patients with cirrhosis. *Hepatol* 1999 ; 30 : 79-83.
23. Perez FJ et al. Pharmacologycal treatment of portal hypertension. *Gastroenterol Clin N Am* 1992 ; 21 (1) : 15-27.
24. Garcia-Tsao G. Variceal bleeding. *AGA Institute Postgraduated Course*, 2006, 517-519.
25. Kamath PS. Esophageal variceal bleeding : primary prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : 90-93.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. III, nr. 1

EVALUAREA FUNCŢIEI RENALE LA VÂRSTNICI

Irinel-Doina Maftei[1], V. Cepoi[1], A. Covic[2]
Spitalul Clinic Universitar "Dr. C.I. Parhon" Iaşi
1 Departamentul Nefrologie Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica x Medicală

ASSESSING RENAL FUNCTION IN ELDERLY PEOPLE (Abstract) : Accurate renal function measurement is important for identification of chronic renal disease wich may allow early implementation of renoprotective therapy and proper medication dosing among elderly individuals. This paper proposed to review available data about the strengths and weaknesses of current methods of measuring and estimating of renal function and to appoint wich of them is the best in older people. Serum creatinine and creatinine clearance are inaccurate screening tests for renal failure in elderly subjects leading to underrecognition and/or underestimation of the degree of renal failure due to the reduced muscle mass and the inappropriate collection of a timed urine sample (urinary incontinence, cognitive impairment). For all their limitations, formulaic estimates of glomerular filtration rate can provide better information in this population. Further researches must be focused on development of a more precise estimation equation and on implementation in clinical practice of a novel marker of renal function, serum cystatin C, claimed to be superior to plasma creatinine in the elderly individuals. **Key words** : ASSESSING RENAL FUNCTION, CYSTATIN C, CREATININE, ELDERLY, ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE

Cunoaşterea detaliată a performanţelor funcţiei renale la vârste avansate este importantă prin prisma câtorva aspecte. Astfel, modificările legate de vârstă pot agrava deteriorarea funcţiei renale la indivizii vârstnici cu afecţiuni renale de fond. În plus, alterarea homeostaziei sodiului şi a apei are consecinţe importante pentru managementul persoanelor vârstnice, deoarece acestea sunt predispuse atât la riscul de deshidratare, cât şi la cel de retenţie hidrică. Reducerea funcţiei renale cu vârsta se află la baza, cel puţin parţial, a predispoziţiei persoanelor vârstnice pentru efecte adverse ale medicaţiei prescrise. În final, proporţia vârstnicilor în populaţia dializată este într-o continuă dinamică ascendentă (1).

Definirea bolii renale cronice (BRC) de către ghidurile National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (2) şi noua stadializare adoptata universal de KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes - www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines) a incitat cercetatorii să încerce să estimeze prevalenţa BRC în populaţia generală cu ajutorul ratei de filtrare glomerulară (RFG) estimate. Conform acestor ghiduri, diagnosticul BRC are trei componente cheie : *1.* evidenţă de afectare renală, *2.* RFG <60 ml/min/1,73m^2 şi *3.* prezenţa acestor anomalii timp de trei luni sau mai mult.

Vârstnicii (>65 ani) reprezintă segmentul cu cea mai mare extindere din cadrul populaţiei la care se iniţiază dializa (4). De asemenea, la aceştia există o prevalenţă cres-

cută a stadiilor 3 şi 4 de BRC - variind între 25-50% (5,6). Recunoscând faptul că reducerea funcţiei renale la acest grup populaţional este un marker de prognostic sever, incluzând afectare cardiovasculară de novo şi reducerea supravieţuirii, o atenţie deosebită a fost orientată spre detecţia precoce şi implementarea strategiilor de încetinire a progresiei bolii renale cronice (2). În prezent, există puţine studii care au descris progresia BRC la indivizii vârstnici. Mai mult, nici un trial nu a confirmat până în prezent, concepţia larg răspândită conform căreia o rată de filtrare glomerulară scazută se asociază cu o progresie rapidă a disfuncţiei renale la vârstnici. În sfârşit, nu este pe deplin clar dacă o rată de filtrare glomerulară redusă (fiziologic) la vârstnic are aceeaşi semnificaţie patogenică şi prognostică cu valori similare întilnite la tineri /adulţi.

MODIFICĂRILE STRUCTURALE ŞI FUNCŢIONALE ALE RINICHIULUI VÂRSTNIC

Modificările structurale şi funcţionale legate de îmbătrânirea normală sau secundare bolilor sistemice cu răsunet renal (trecutul individual patologic) determină adesea o reducere semnificativă a funcţiei renale. Majoritatea studiilor mai vechi documentează o reducere a RFG la ambele sexe, dar nu diferenţiaza cu claritate între efectul *condiţiilor comorbide* şi efectul *vârstei per se* asupra funcţiei renale (7). La vârstnici au fost identificaţi multipli factori importanţi care accelerează declinul fiziologic al funcţiei renale, cum ar fi hipertensiunea arterială, ateroscleroza, fumatul şi chiar ingestia proteică din dietă (tab. I) (8,9,10,11).

TABELUL I

Factorii care influenţează modificările vârstă-dependente ale funcţiei renale

Ateroscleroza (sistemică)
Hipertensiunea arterială/disfuncţia ventriculară stângă
Alterarea toleranţei la glucoză/diabetul zaharat
Obezitatea
Insuficienţa cardiacă (latentă)
Afecţiuni renale nedetectate
Fumatul
Ingestia proteică din dietă
Afecţiuni disabilitante (?)

Trialurile mai recente (cross-secţionale şi prospective) au relevat doar o reducere modestă sau chiar nici o modificare a RFG la vârstnicii sănătoşi (8,9), sugerând o pondere decisivă pentru acumularea cu vârsta a consecinţelor diverselor condiţii patologice.

Modificările structurale ale rinichiului vârstnic

Prima noţiune a pierderii inexorabile a masei renale cu înaintarea în vârstă decurge din observaţii necontrolate care sugereaza faptul că greutatea rinichiului se reduce cu un procent de peste 40% de la tinereţe la senescenţă (12). Ulterior, au fost oferite rezultate contradictorii de către studiile imagistice care au investigat modificările dimensiunilor structurii renale, relevând doar o reducere modestă a acestora până la vârsta de 75 ani (13). S-a concluzionat astfel că pierderea masei renale cu vârsta este moderată, cel puţin până la 70 de ani, şi pare a afecta preferenţial cortexul renal (14).

Un alt factor important care se corelează cu modificările hemodinamicii renale asociate vârstei pare a fi glomeruloscleroza - s-a observat că aproximativ 30% din glomeruli sunt hialinizaţi sau sclerozaţi la indivizii vârstnici aparent sănătoşi (15). Studiile ulterioare au demonstrat că severitatea aterosclerozei sistemice are un impact major asupra gradului de glomeruloscleroză legată de vârstă (16).

Creşterea rezistenţei vasculare - o modificare importantă a rinichiului vârstnic

Fluxul plasmatic renal efectiv (FPRE) scade proporţional cu vârsta mai mult decât RFG, şi anume cu aproximativ 10% per decadă de la tinereţe până la vârsta de 80 ani (7,9). Hollenberg et al. au relevat o

reducere semnificativă a componentei rapide (corticale) a fluxului sanguin, în timp ce fluxul medular este prezervat (17). Astfel, contribuţia glomerulilor juxtamedulari cu fracţie de filtare înaltă creşte cu vârsta. Aceasta poate explica, în parte, creşterea observată a fracţiei de filtrare şi a raportului RFG/FPRE, la indivizii vârstnici (8,10,17). Scăderea FPRE odată cu înaintarea în vârstă disproporţional cu modificarea presiunii arteriale medii implică faptul că rezistenţa renovasculară post-glomerulară (RVR) trebuie sa fie înaltă (10). S-a observat că RVR este semnificativ crescută la indivizii vârstnici normotensivi fără afectare cardiovasculară şi, aceasta creştere a RVR este chiar mai pronunţată la vârstnicii cu comorbidităţi cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială sau insuficienţa cardiacă (10,18).

S-a propus ideea că reducerea marcată a FPRE şi creşterea RVR cu vârsta derivă din modificările structurale, îngustarea sau chiar sclerozarea vaselor postglomerulare (18). În plus, alături de alterările structurale, modificările funcţiei vasculare joacă un rol pivot în creşterea RVR vârstă-dependentă. Astfel, s-a arătat că, odată cu înaintarea în vârstă, acumularea inhibitorului endogen de oxid nitric-sintetază, dimetilarginina asimetrică, poate juca un rol în reducerea perfuziei renale vârstă-dependentă (20).

Coroborând aceste date se poate concluziona că, la vârstnicii sănătoşi, rata de filtrare glomerulară este prezervată într-o anumită măsură, dar cu preţul creşterii fracţiei de filtrare într-un rinichi vasoconstricţionat. Aceasta condiţie se asociază cu o nonresponsivitate parţială la agoniştii vasodilatatori, în particular la nivelul microcirculaţiei post-glomerulare (14).

Rinichiul vârstnic şi retenţia de sodiu

Atât reabsorbţia mai puţin eficientă de sodiu în tubul proximal, cât şi reducerea activitaţii sistemului renină-angiotensină-aldosteron pot contribui la alterarea conservării sodiului de către rinichiul senescent (10). Individul vârstnic se caracterizează printr-o inabilitate relativă de a prezerva sodiul pe de o parte, iar pe de altă parte de a excreta o supraîncărcare de sare. În consecinţă, survine o reducere a adaptării homeostatice, care are o importanţa clinică deosebită deoarece vârstnicii sunt adesea predispuşi la depleţie de sare şi apă secundară diareei, tratamentului cu diuretice etc. Pe de altă parte, înclinaţia spre retenţia de sare (şi apă) la acest grup populaţional poate predispune la creşterea presiunii arteriale şi poate explica răspunsul terapeutic posibil bun, de reducere a tensiunii arteriale, la restricţia de sare şi/sau tratamentul diuretic (14).

PROBLEMA MONITORIZĂRII FUNCŢIEI RENALE LA VÂRSTNICI

Studiile asupra prevalenţei BRC la vârstnici au oferit rezultate contradictorii. Garg et al. au arătat că dintr-o populaţie de 9931 de vârstnici (>65 ani) care locuiesc în instituţii de îngrijire pe termen lung 40% au boală renală cronică dacă pentru predicţia RFG se utilizează formula MDRD (<60 ml/min/1,73 m^2); de asemeni, au observat că există discrepanţe între RFG estimată prin ecuaţia Cockroft-Gault şi cea prin formula MDRD (21). Aceste rezultate sunt în contrast clar cu cele observate în Baltimore Longitudinal Study of Aging. Astfel, studiul Baltimore a documentat un clearance mediu de creatinină (din urina din 24 ore) de 97 ml/min la octogenarii sănătoşi şi de 146 ml/min la participanţii cu vârsta cuprinsă între 30-39 ani, cu un declin mediu al clearance-ului de creatinină de 0,75 ml/min pe an după a treia decadă de viaţă; mai mult, după o perioadă de urmarire de 23 ani o treime dintre subiecţi nu au avut nici o reducere a funcţiei renale (9). Această observaţie a fost susţinută recent de studiul efectuat de Hemmelgarn et al. care au arătat că majoritatea indivizilor vârstnici au o progresie minimă a disfuncţiei renale, iar

rata cea mai mare de progresie a fost observată la subiecţii cu diabet zaharat şi cei cu o rată a filtrării glomerulare estimate (RFGe) <30 ml/min/1,73 m^2. Autorii au concluzionat că, deşi toţi pacienţii cu BRC necesită reducerea agresivă a riscului cardiovascular, nu toţi pacienţii vârstnici cu afectare renală cronică necesită o accentuare a terapiei de încetinire a progresiei bolii renale. Aceasta trebuie adresată pacienţilor cu risc înalt identificaţi prin prezenţa diabetului zaharat, a proteinuriei substanţiale şi a unei RFGe <30 ml/min/1,73 m^2 (22).

În ceea ce priveşte diferenţa între sexe, un studiu recent incluzând adulţi între 20 şi 50 ani, a arătat un declin semnificativ al RFG si FPRE cu vârsta la sexul masculin care nu a fost observat la femei, acestea fiind probabil protejate de estrogeni (23). Dimpotrivă, studiile efectuate până în prezent la vârstnici au relevat o prevalenţă a insuficienţei renale semnificativ mai mare la sexul feminin comparativ cu cel masculin (21,24).

Măsurarea RFG cu markeri de filtrare exogeni

Este binecunoscut faptul că "standardul de aur" al determinării RFG este clearance-ul de inulină (25,26). Datorită complexităţii şi lipsei de disponibilitate clinică a acestei metode, în unele trialuri clinice, tehnici alternative utilizând markeri radioactivi (^{125}I-iotalamat, ^{51}Cr-acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), ^{99m}Tc-acid dietilentriaminopentaacetic) sau izotopi nonradioactivi (iotalamat, iohexol) au "substituit" utilizarea clearance-ului de inulină ca "standard de aur" (27,28,29). Deşi mai facile de utilizat comparativ cu clearance-ul de inulină, aceste metode rămân totuşi complexe, laborioase, costisitoare, inconveniente care le fac dificil de aplicat în practica clinică.

Estimarea RFG cu markeri de filtrare endogeni

O alternativă la folosirea markerilor exogeni este utilizarea unui marker endogen, (ex. creatinina), a cărei măsurare nu necesită personal înalt specializat sau tehnică costisitoare. Astfel, metoda cea mai comună de măsurare a funcţiei renale este clearance-ul de creatinină, care oferă probabil o estimare rezonabilă a RFG. Deoarece colectarea cu acurateţe a urinei la pacienţii vârstnici poate întâmpina o serie de dificultăţi determinate de reducerea memoriei, confuzie sau incontinenţă urinară, s-a propus scurtarea perioadei de colectare la 12 ore, dar aceasta s-a dovedit lipsită de acurateţe.

În unele studii s-a observat chiar faptul că, la vârstnicii sănătoşi, clearance-ul de creatinină a fost constant mai mic comparativ cu clearance-ul de inulină. Această observaţie este franc surprinzătoare deoarece clearance-ul de creatinină este un compozit al creatininei filtrate pe de o parte, şi al creatininei secretate tubular pe de altă parte, iar în prezenţa unei RFG reduse, raportul între clearance-ul de creatinină şi cel de inulină trebuie să fie crescut. Această incongruenţă poate indica: 1) o secreţie tubulară scăzută; 2) invalidarea metodei de evaluare colorimetrică a creatininei (ex. substanţe care interferă cu determinarea creatininei); 3) falsa creştere a creatininei serice prin măsurarea substanţelor non-creatininice (care pot cauza scăderea artificială a clearance-ului calculat al creatininei) sau 4) colectarea incompletă a urinei (cazul cel mai frecvent) (30). În plus, Lamb et al. au observat că, la vârstnici, măsurarea clearance-ului de creatinină nu oferă rezultate superioare în estimarea RFG comparativ cu formulele predictive (31).

Concentraţia serică a unui marker endogen este în relaţie de reciprocitate cu nivelul ratei de filtrare glomerulară şi poate fi utilizat pentru estimarea RFG fără a fi necesară colectarea urinei din 24 ore. Nivelul plasmatic al markerilor de filtrare endogeni poate fi, de asemenea, influenţat şi de către alţi factori independenţi de rata de filtrare glomerulară, incluzând secreţia tubulară/reabsorbţia, producţia şi eliminarea extrarenală.

Creatinina

Concentraţia serică a creatininei reprezintă probabil cea mai utilizată metodă de evaluare a funcţiei renale, dar este cunoscut faptul că poate conduce la numeroase erori.

Este de notorietate faptul că, la vârstnici, nivelul creatininei serice nu este un indicator precis al RFG datorită diminuării producţiei zilnice de creatinină ca rezultat al reducerii masei musculare. Astfel, concentraţia creatininei plasmatice va subestima declinul RFG cu vârsta (10,32). Cu alte cuvinte, valoarea normală a creatininei serice utilizată pentru populaţia generală este inadecvat crescută pentru persoanele senescente. În consecinţă, o valoare a creatininei serice la limita superioară a intervalului normal poate indica deja alterarea funcţiei rinichiului la vârstnic.

Cistatina C

Un index mai bun al RFG la vârste înaintate poate fi concentraţia serică a cistatinei C, un marker nou endogen al funcţiei renale (33,34). Cistatina C este o proteină cu greutate moleculară joasă, produsă în toate celulele nucleate şi de aceea rata sa de apariţie în sânge este constantă. Este filtrată liber în glomerulii renali şi reabsorbită şi metabolizată în tubul proximal. Astfel, concentraţia plasmatică a cistatinei C este în principal determinată de RFG şi nu depinde de masa musculară (34). Doar mici cantităţi sunt excretate în urină şi în consecinţă, deşi cistatina C este excretată prin rinichi, clearance-ul său urinar nu poate fi măsurat, ceea ce face dificil studiul factorilor care influenţează clearance-ul şi generarea sa. Oricum, producţia cistatinei C pare a fi mai puţin variabilă interindividual comparativ cu cea a creatininei. Sunt totuşi evidenţe preliminare care relevă faptul că nivelele serice ale cistatinei C sunt influenţate de disfuncţia tiroidiană sau utilizarea corticosteroizilor (35) şi sunt mai mari la vârste înaintate, sexul masculin, talie sau greutate mai mare, fumători şi nivele crescute ale proteinei C reactive, chiar după ajustarea pentru clearance-ul de creatinină (36).

Cistatina C pare a fi net superioară pentru estimarea RFG în populaţiile în care creatinina serică este cunoscută a fi suboptimă, în principal datorită variaţiilor în producţia sa. Studiile actuale au arătat ca nivelul cistatinei C serice este un marker mai bun comparativ cu concentraţia creatininei plasmatice in detecţia modificărilor subtile ale RFG la vârstnicii cu un nivel normal al creatininei serice (21,38,39,40).

Două publicaţii recente au comparat abilitatea de predicţie a evenimentelor adverse a cistatinei C cu cea a creatininei serice şi cu cea a ecuaţiilor de estimare bazate pe creatinina serică. Aceste studii au inclus peste 4000 de participanţi cu vârsta >65 ani din Cardiovascular Health Study (CHS), cu o perioadă de urmărire medie de 7-8 ani. Cele două studii au fost aproape similare cu excepţia faptului că unul a examinat insuficienţa cardiacă ca eveniment advers, iar celălalt a examinat toate cauzele de deces, decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic şi stroke-ul. Astfel, s-a observat că nivelul seric al cistatinei C reprezintă şi un factor de risc independent pentru insuficienţa cardiacă şi mortalitate la adulţii vârstnici (41,42).

Studiile care vor apare în anii urmatori vor clarifica fără dubiu rolul cistatinei C în practica clinică şi în cercetare. Dată fiind existenţa acestui marker de filtrare endogen alternativ viabil, ar trebui încurajată adoptarea utilizarii sale, de rutină, în practica clinică.

Utilizarea ecuaţiilor pentru estimarea RFG

Mai mult de patru decenii clinicienii şi cercetătorii au recunoscut necesitatea unei estimări rapide şi cu acurateţe a RFG, dar aceasta nu a fost posibilă până în anul 1996, când Cockcroft şi Gault au publicat formu-

la care le poartă numele (tab. II), prin care clinicienii au descoperit o metodă rapidă şi uşoară de evaluare a funcţiei renale (clearance-ul de creatinină) la adulţi (43). Avantajul acestei formule este reprezentat de faptul ca ea include şi alte variabile, alături de creatinina serică, recunoscute a afecta RFG: vârsta, sexul şi greutatea subiectului. Popularitatea sa a fost recent reevaluată odată cu publicarea în 1999 a unei ecuaţii matematice mai complexe derivate dintr-o analiză secundară a datelor obţinute în studiul Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (tab. II) (26). O formă abreviată a ecuaţiei MDRD (tab. II) a fost recomandată şi aprobată de către NKF K/DOQI pentru estimarea RFG şi clasificarea pacienţilor în diferite stadii de BRC (2,44). De atunci, o serie însemnată de publicaţii au căutat să valideze aceste ecuaţii în diferite situaţii clinice, evidenţiind calităţile şi imperfecţiunile lor şi, prin aceasta, oferind oportunitatea îmbunătăţirii ulterioare a unor noi modele de estimare a RFG. Sunt descrise în prezent cel puţin 25 de formule diferite pentru estimarea RFG, utilizând creatinina serică cu corecţie pentru vârstă, sex, greutate corporală şi rasă. Toate aceste ecuaţii sunt foarte atractive datorită simplităţii lor şi facilităţii de utilizare, dar ele sunt înalt vulnerabile la factorii care influenţează măsurarea şi metabolismul creatininei serice (vezi mai jos).

Majoritatea studiilor au arătat că estimarea funcţiei renale prin aceste ecuaţii este inadecvată, *în special când sunt investigaţi indivizi foarte vârstnici sau indivizi cu comorbidităţi* (10). Această acurateţe limitată poate fi relevantă când trebuie calculate dozele de medicamente în funcţie de eliminarea renală. Fliser et al. au arătat că, la subiecţii vârstnici sănătoşi, farmacocinetica medicamentelor specific alese pentru a determina aspecte variate ale excreţiei renale (ex. substanţele eliminate prin filtrare glomerulară şi/sau secreţie tubulară) nu diferă major între indivizii tineri şi subiecţii vârstnici sănătoşi. În consecinţă, autorii sugerează faptul că o recomandare globală de reducere a dozei medicamentelor cu excreţie renală, în particular la vârstnicii sănătoşi, nu este justificată (30). Totuşi, la pacienţii vârstnici cu diferite afecţiuni, modificările vârstă-dependente ale funcţiei renale pot altera grosier farmacocinetica acestor medicamente şi a metaboliţilor lor activi. De exemplu, allopurinolul, metforminul, gliburida, digoxinul, antiinflamatoarele nesteroidiene, antagoniştii de receptor H_2 şi hidroxidul de magneziu sunt fiecare asociate cu rare, dar serioase efecte adverse în prezenţa unei RFG scăzute. Deşi unii autori au recomandat recent utilizarea ecuaţiei MDRD pentru estimarea RFG în dozajul medicamentos (45), la această dată, nu există un consens pentru implementarea unei astfel de recomandări (46,47,48) având în vedere că majoritatea medicamentelor disponibile în prezent au fost dezvoltate şi testate pe baza funcţiei renale estimate prin formula Cockcroft-Gault sau prin măsurarea clearance-ului de creatinină (46).

TABELUL II

Formule predictive pentru estimarea RFG

Formula Cockcroft-Gault [(140 – vârsta) x greutatea]/72 x (creatinina serică) x (0,85 la femei)
Formula MDRD 170 x (creatinina serică)$^{-0,999}$ x (vârsta)$^{-0,176}$ x (0,762 la femei) x (ureea)$^{-0,170}$ x (albumina)$^{+0,318}$ x (1,180 la negri)
Formula MDRD simplificata 186 x (creatinina serică)$^{-1,154}$ x (vârsta)$^{-0,203}$ x (0,742 la femei) x (1,210 la negri)
Formula Baracskay 88 + 0,54(9091/creatinina serică) – 1,06(vârsta)

Există diferenţe fundamentale între formula Cockcroft-Gault (C-G) şi MDRD în estimarea RFG. În primul rând, formula C-G a fost validată la origine comparativ cu clearance-ul de creatinină ca standard de aur, în timp ce formula MDRD a fost dezvoltată prin comparaţie cu RFG masurată cu iotalamat. Deoarece creatinina, nu şi iotalamatul, este excretată prin filtrare şi prin secreţie, clearance-ul de creatinină depăşeşte întotdeauna clearance-ul de iotalamat. Astfel, RFG estimată prin formula C-G tinde să depăşească la majoritatea subiecţilor RFG estimată prin MDRD. În al doilea rând, ecuaţia MDRD raportează RFG în ml/min/1,73 m^2, diferenţă substanţială faţă de ecuaţia C-G care estimează RFG în ml/min, utilizând greutatea pacientului. În al treilea rând, formula MDRD include ureea şi albumina serică ca şi covariabile. S-a observat că ureea serică este un predictor independent al RFG, reflectând probabil eliminarea renală diferită a ureei şi creatininei, şi, astfel, îmbunătăţeşte relaţia dintre creatinina serică şi RFG, posibil prin corecţia efectelor catabolismului asupra creatininei serice. De asemenea, s-a observat că şi albumina plasmatică este un predictor independent al RFG, probabil reflectând binecunoscuta relaţie dintre ingestia proteică şi funcţia renală. În sfârşit, ecuaţiile MDRD au fost dezvoltate la pacienţi cu o varietate de boli renale cronice, această populaţie diferind de cea recrutată de către Cockcroft şi Gault. Insuficienţa renală cronică se caracterizează prin pierderea masei musculare; subiecţii având aceeaşi vârstă, înălţime şi greutate pot avea o compoziţie corporală complet diferită. În consecinţă, o formulă obţinută într-o populaţie cu boală renală cronică trebuie aplicată exclusiv doar acelei populaţii. Nu este surprinzător faptul că ecuaţiile au oferit performanţe mai bune când au fost aplicate unei populaţii similare cu cea utilizată la crearea sa şi a oferit rezultate nesatisfăcătoare când a fost aplicată în alte situaţii (49,50,51,52,53).

Aceste ecuaţii prezintă o serie de limitări comune (54). Atât formula Cockcroft-Gault, cât şi ecuaţia MDRD se bazează pe relaţia de reciprocitate dintre creatinina serică şi clearance-ul de creatinină / RFG. Concentraţia plasmatică a creatininei nu este doar rezultatul filtrării glomerulare, ci şi, a producţiei şi secreţiei tubulare sau a excreţiei extrarenale. Legat de asemeni de metodologie, acurateţea ambelor formule este afectată de însăşi tehnica de determinare a creatininei. Determinarea creatininei este dependentă de (im)precizia metodei, cât şi de calibrarea acesteia (61). Astfel, Coresh et al. utilizând datele din Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) au demonstrat necesitatea calibrării metodei nu doar pentru a compara rezultatele unui laborator cu un altul, ci şi pentru a standardiza rezultatele unui individ pe parcursul timpului (62). Oricum, chiar după calibrare, mai mult de jumătate din rezultate diferă cu >15% de adevărata RFG şi mai mult de o treime diferă cu >30% faţă de valoarea corectă (53). Deoarece, în prezent, nu există o măsurare standardizată a creatinei serice conform unui laborator de referinţă, calibrarea metodei de determinare a creatinei serice nu este posibilă şi, în consecinţă, abaterea este frecventă în diferite laboratoare. Pe de altă parte, studiile care evaluează performanţa ecuaţiei MDRD trebuie să îşi calibreze metoda de determinare a creatinei serice comparativ cu laboratorul care a fost utilizat pentru dezvoltarea formulei MDRD (Laboratorul MDRD din Cleveland Clinic Foundation). Prin contrast, calibrarea comparativ cu laboratorul utilizat pentru dezvoltarea formulei Cockcroft-Gault nu mai este posibilă.

O serie de publicaţii au arătat că o limitare importantă a acestor formule este lipsa de acurateţe în populaţia fără afectare renală cronică, în sensul subestimării funcţiei

renale (49,50,55). S-a demonstrat că RFG estimată prin formula MDRD subestimează în general adevărata RFG (56), în special la pacienţii cu funcţie renală normală, în timp ce RFG estimată prin formula C-G supraestimează adevarata RFG, în special la pacienţii cu funcţie renală alterată (51,52). Pedone et al. au arătat ca formulele MDRD si C-G prezintă discrepanţe maxime când sunt aplicate persoanelor cu nivele scăzute ale creatininei serice (64).

Diferenţe mai mari între cele două formule pot apare în populaţii selecţionate, definite prin vârsta, sex, indice de masă corporală (52,57). Important, ambele ecuaţii subestimează standardul de aur al RFG la persoanele vârstnice, cu o subestimare mai mare prin formula C-G faţă de MDRD (57,58,59,60). Validitatea acestor formule de estimare a RFG la vârstnici nu a fost clar definită. Astfel, din cei 249 de subiecţi cu vârsta cuprinsă între 18-92 ani care au fost implicaţi în studiul originar al formulei Cockroft-Gault, doar 17 indivizi au avut vârsta cuprinsă între 80-92 ani, iar în studiul originar al formulei MDRD cei mai vârstnici subiecţi au avut 70 ani. De asemenea, studiile ulterioare care au verificat soliditatea acestor formule predictive au inclus puţini pacienţi vârstnici, iar rezultatele lor la această grupă populaţională au fost inconsistente. Rimon et al. au arătat că formulele utilizate în mod obişnuit pentru predicţia RFG nu au destulă acurateţe pentru a fi utilizate la populaţia octogenară (65). Baracskay et al. au introdus o ecuaţie specială dedicată indivizilor vârstnici (tab. II), dar această formulă a fost creată pe baza a doar 41 subiecţi şi nu a fost niciodată validată pe un grup mai mare de subiecţi vârstnici şi nici recomandată pentru utilizarea clinică (66). Frecvent, la persoanele vârstnice, este prezentă malnutriţia sau obezitatea. Formulele MDRD nu necesită măsurarea greutăţii şi astfel pot oferi un avantaj în calcularea RFG pentru pacienţii imobilizaţi la pat. Deşi formula MDRD simplificată este mai uşor de calculat comparativ cu MDRD clasică, concordanţa cu formula C-G este şi mai deficitară. În concluzie, formula C-G ar trebui aplicată în estimarea RFG la pacienţii slabi, în timp ce MDRD ar trebui utilizată când informaţiile asupra greutăţii nu sunt disponibile (64). În realitate, s-a observat că la indivizii obezi nici una dintre cele două formule nu oferă date solide (58).

Un studiu recent efectuat de Sjostrom et al. a propus o formulă de estimare a ratei de filtrare glomerulară utilizând concentraţia serică a cistatinei C: RFG = 124/ cistatina C - 22,3 ml/min/1,73 m^2 (concentraţia plasmatică a creatininei C este exprimată in mg/l) (66). Şi alţi cercetători au propus, de asemenea, ecuaţii de estimare a RFG bazate pe cistatina C la adulţi şi copii, unele dintre acestea incluzând şi vârsta şi sexul (67,68), dar sunt necesare studii ulterioare pentru validarea acestora.

LIMITE ACTUALE

Conform datelor expuse anterior, ghidurile KDOQI stratifică boala renală cronică în 5 stadii în funcţie de nivelele limită fixe ale ratei de filtrare glomerulară, de exemplu RFG 30-59 ml/min/1,73 m^2 (stadiul 3) sau 15-29 ml/min/1,73 m^2 (stadiul 4). Această clasificare nu diferenţiază între cauzele reducerii funcţiei renale (exemplu: vârsta sau diferite afecţiuni renale) şi astfel, un barbat în vârstă de 30 ani cu o rată de filtrare glomerulară de 60 ml/min/1,73 m^2 determinată de o afecţiune glomerulară este clasificat în mod egal ca având acelaşi stadiu de boală renală cronică cu o femeie în varstă de 75 ani cu RFG scăzută datorită proceselor vârstă-dependente; atitudinea clinică pentru fiecare subiect în parte va fi dramatic diferită. Este cunoscut faptul că rata filtrării glomerulare scade cu avansarea în vârstă cu aproximativ 0,8 ml/min/an; astfel, este de aşteptat ca utilizând nivele

limită fixe să fie diagnosticaţi mai mulţi subiecţi vârstnici care să aibă stadii avansate de BRC. Aceasta poate conduce la diagnostice şi tratamente inutile la vârstnici, şi mai mult, eludarea diagnosticului la subiecţii tineri şi de sex masculin. Această problemă ar putea fi evitată prin stabilirea unor valori limită specifice vârstei pentru RFG alterată. Într-un studiu recent care a cuprins peste 2 milioane de subiecţi din Veterans Affairs Health Care System s-a arătat că asocierea RFG estimată cu mortalitatea a fost mult mai stringentă la tineri comparativ cu subiecţii vârstnici. Aceasta observaţie a condus autorii la concluzia că pentru o evaluare adecvată a impactului alterării RFG asupra mortalităţii trebuie utilizate valori limită diferite pentru tineri comparativ cu indivizii vârstnici (72).

CONCLUZII

Aprecierea funcţiei renale prin ecuaţiile estimative bazate pe creatinina serică a devenit de un ajutor nepreţuit în managementul pacienţilor şi în evaluarea afecţiunilor renale. Limitele recunoscute ale utilizării doar a nivelelor serice ale creatininei au reprezentat un impuls pentru dezvoltarea formulelor sale estimative. Deşi oferă o îmbunătăţire semnificativă a estimării funcţiei renale, ecuaţiile C-G si MDRD sunt şi subiectul unor numeroase neajunsuri. Recunoaşterea acestor imperfecţiuni şi limitări ale fiecărui test diagnostic sunt de un real ajutor clinicianului în alegerea judicioasă a atitudinii terapeutice. Noi informaţii obţinute din validări constante ale modelelor de estimare curente bazate pe creatinina serică în diferite populaţii vor oferi cercetătorilor informaţii relevante care eventual vor ajuta la dezvoltarea unor noi ecuaţii universal aplicabile, permiţând implementarea mai adecvată şi precisă a unor ghiduri practice şi politici de sănătate. Dată fiind importanţa covârşitoare a acestei probleme, National Institutes of Health au dezvoltat un studiu colaborativ pentru dezvoltarea şi validarea unei noi ecuaţii (sau unor noi ecuaţii) de estimare a RFG care să asigure generabilitatea sa şi să limiteze lacunele existente în acest domeniu.

Cu o populaţie vârstnică în continuă creştere şi un arsenal farmacologic în plină dezvoltare devine o problema stringentă estimarea cu acurateţe a ratei filtrării glomerulare şi detectarea alterării funcţiei renale la indivizii vârstnici. Eforturile cercetătorilor trebuie astfel orientate spre validarea metodelor de estimare a ratei filtrării glomerulare la acest grup populaţional.

În prezent, în aşteptarea rezultatelor studiilor viitoare, recomandăm utilizarea formulelor curente de estimare a ratei filtrarii glomerulare pentru detectarea, evaluarea şi managementul bolii renale cronice, atât în populaţia generală, cât şi la indivizii vârstnici. Trebuie reliefată o dată în plus importanţa evaluării funcţiei renale de rutină pentru detectarea precoce a afectării renale cronice în vederea iniţierii terapiei de renoprotecţie, tratamentului factorilor de risc cardiovasculari, terapiei complicaţiilor şi evitării expunerii la nefrotoxice sau ajustării dozelor de medicamente, elemente care rezidă în îmbunătăţirea evoluţiei clinice şi a calităţii vieţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Giuseppe P, Mario S, Barbara PG et al. Elderly patients on dialysis: epidemiology of an epidemic. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl 9): 26-30.
2. *** National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidlines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(suppl 1): S1-S266.

3. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
4. *** US Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2004 annual report. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (suppl 1): S1-S280.
5. Coresh J, Astor BC, Green T et al. Prevalence of chronic Kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
6. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab Kidney Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 4 S131-S138.
7. Wesson LG. Renal hemodynamics in physiological states. In: Wesson LG editor. *Physiology of the Human Kidney*. New York: Grune and Stratton, 1969, 96-108.
8. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Ger Soc* 1985; 33: 278-285.
9. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Changes of renal function in the elderly - influence of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997; 51: 1196-1204.
10. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease risk factors for renal function decline in an older population. *Kidney Int* 2000; 57: 2072-2079.
11. Baggio B, Budakovic A, Perissinotto E et al. Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly; the role of hyperfibrinogenaemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 20: 114-123.
12. Tauchi H, Tsuboi K, Okutomi J. Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontolica* 1971; 17: 87-97.
13. Emamian SA, Nielsen MB, Pederson JF, Ytte L. Kidney dimension at sonography: corelation with age, sex and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Radiol* 1992; 160: 83-86.
14. Fliser D. Ren sanus in corpore sano: the myth of the inexorable decline of renal function with senescence. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 482-485.
15. McLahan MSF, Guthrie JC, Anderson CK. Vascular and glomerular changes in the aging kidney. *J Pathol* 1977; 121: 65-77.
16. Kasiske BL. Ralationship between vascular disease and age-related changes in human kidney. *Kidney Int* 1987; 31: 1153-1159.
17. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abram LA, Merill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 1974; 34: 309-316.
18. Schmieder RE, Schächinger H, Messerli FH. Accelerated decline in renal perfusion with aging in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 351-357.
19. Hoang K, Tan JC, Derby G et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int* 2003; 64: 1417-1424.
20. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003; 107: 1891-1895.
21. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int* 2004; 65: 649-653.
22. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kid Int* 2006; 69: 2155-2161.
23. Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2577-2582.
24. Papaioannou A, Ray JG, Ferko NC, Clarke JA, Campbell G, Adachi JD. Estimation of cretinine clearance in elderly personsin lon-term care facilities. *Am J Med* 2001; 111: 569-573.
25. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167-184.
26. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin N Am* 2005; 89: 457-473.

27. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
28. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM et al. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Design and methods. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S148-S153.
29. Lewis J, Agodoa L, Cheek D et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with Hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 744-753.
30. Fliser D, Bischof I, Hanses A et al. Renal handling of drugs in the healthy elderly: creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 205-211.
31. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, O'Riordan SE. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: Is the Modification of Diet in Renal Disease Formula an improvement? *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1012-1017.
32. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 356-360.
33. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 79-83.
34. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004; 256: 70-78.
35. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Clin Chem* 1999; 45: 1866-1868.
36. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421.
37. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 467-550.
38. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 585-592.
39. Coll E, Botey A, Alvarez L et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
40. Bostom AG, Dworkin LD. Cystatin C measurement: Improved detection of mild decrements in glomerular filtration rate versus creatinine-based estimates. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 205-207.
41. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060..
42. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 497-505.
43. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
44. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck JG. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine şAbstractţ. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
45. Bailie GR, Uhling K, Levey AS. Clinical practice guidlines in nephrology: Evaluation, classification, and stratification chronic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 491-502.
46. Bauer L. Creatinine clearance versus glomerular filtration rate for the use of renal drug dosing in patients with kidney dysfunction. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1286-1287; discussion 1287.
47. Wolowich WR, Raymo L, Rodriguez JC. Problems with the use of the modified diet in renal disease formula to estimate renal function. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1283-1284; discussion 1284-1285.
48. Rosborough TK, Shepherd MF, Couch PL. Selecting an equation to estimate glomerular filtration rate for use in renal dosage adjustment of drugs in electronic patient record systems. *Pharmaco-*

therapy 2005 ; 25 : 823-830.
49. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1051-1060.
50. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic Kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2140-2144.
51. Poggio ED, Wang X, Green T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the MDRD and Cockroft Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 459-466.
52. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockroft Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 763-773.
53. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the MDRD formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 84-93.
54. DeJong PE, Halbesma N, Gansevoort RT. Screening for early chronic kidney disease – what method fits best? *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2358-2361.
55. Stevens LA, Coresh J, Green T, Levey AS. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2473-2483.
56. Liu J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2573-2580.
57. Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol* 2006 ; 38 : 381-385.
58. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels : Influence of age and Body Mass Index. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 233-241.
59. Nicoll SR, Sainsbury R, Bailey RR et al. Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron* 1991 ; 59 : 621-625.
60. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1791-1798.
61. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement : A report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem* 2006 ; 52 : 5-18.
62. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 920-929.
63. Glassock RJ, Hsu CY, Schieppati A. Chronic Kidney Disease and Progression. *NephSAP* 2006 ; 3 : 131-147.
64. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA. Estimating renal function in older people : a comparison of three formulas. *Age and Ageing* 2006 ; 35 : 121-126.
65. Rimon E, Kagansky N, Cojocaru L, Gindin J, Schattner A, Levy S. Can creatinine clearance be accurately predicted by formulae in octogenarian in-patients? *Q J Med* 2004 ; 97 : 281-287.
66. Baracskay D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function : estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 1997 ; 47(4) : 222-228.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2007 – vol. 111, nr. 1

ACCURACY OF COLONOSCOPY IN LOCALIZING COLONIC CANCER

C. Stanciu, Anca Trifan, Saad Allah Khder
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
Institute of Gastroenterology and Hepatology Iaşi

ACCURACY OF COLONOSCOPY IN LOCALIZING COLONIC CANCER (Abstract) : It is important to establish the precise localization of colonic cancer preoperatively ; while colonoscopy is regarded as the diagnostic gold standard for colorectal cancer, its ability to localize the tumor is less reliable. **Aim** : To define the accuracy of colonoscopy in identifying the location of colonic cancer. **Methods** : All of the patients who had a colorectal cancer diagnosed by colonoscopy at the Institute of Gastroenterology and Hepatology, Iaşi and subsequently received a surgical intervention at three teaching hospitals in Iaşi, between January 2001 and December 2005, were included in this study. Endoscopic records and operative notes were carefully reviewed, and tumor localization was recorded. **Results** : There were 161 patients (89 men, 72 women, aged 61.3 ±12.8 years) who underwent conventional surgery for colon cancer detected by colonoscopy during the study period. Twenty-two patients (13.66%) had erroneous colonoscopic localization of the tumors. The overall accuracy of preoperative colonoscopic localization was 87.58%. **Conclusions** : Colonoscopy is an accurate, reliable method for locating colon cancer, although additional techniques (i.e., endoscopic tattooing) should be performed at least for small lesions. **Key words** : COLONOSCOPY, COLORECTAL CANCER, TUMOR LOCALIZATION, ACCURACY, SURGERY

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of death from malignancies in most western developed countries (1). In Romania, the incidence of CRC has significantly increased over the last two decades, and now it has the tendency to exceed the gastric cancer, which is still the most frequent digestive malignancy, encountered in our country (2).

The current „gold standard" for the diagnosis of CRC is colonoscopy, with an estimated sensitivity of approximately 90% (3,4). While colonoscopy is considered to be the most sensitive method for the diagnosis of CRC, there are some problems in its use for precise localization of the tumor to a particular segment of the colon (5,6, 7,8). Even for experienced endoscopist is difficult to accurately localize the tips of the colonoscopy during insertions because the absence of fixed internal landmarks (exception is ileocecal valve), anatomical variants, and elasticity of the colon (5,6,7, 8,9). Precise tumor localization is a prerequisite for both conventional and laparoscopic surgery, if errors at surgery are to be avoided (10,11,12).

There are few published studies regarding the ability of colonoscopy to accurately localize the tumor to a particular segment of the colon (7,8,9,10,11,12,13,14). The aim of our study was to compare the site of the tumor described at colonoscopy with the actual site found at laparotomy.

PATIENTS AND METHODS

Between January 2001 and December 2005, 161 patients were diagnosed with colonic cancer based on colonoscopic examination. Two experienced colonoscopists per-

formed all colonoscopies. All patients underwent conventional surgery for their cancers at three surgical departments of Iaşi University Hospitals, thus allowing the true sites of the tumors to be defined. Endoscopic records were reviewed to identify completeness of the examination and lesion localization ascribed to one of the 7 divided colonic segments (cecum, ascending colon, hepatic flexure, transverse colon, splenic flexure, descending colon, sigmoid). Operative notes were carefully reviewed, and tumor localization was recorded. Patients with rectal cancer were not included in this study. The site of the tumor described at colonoscopy was compared with the actual site found at surgical intervention for each patient.

RESULTS

There were 161 patients (89 men, 72 women, mean age 61.3 ±12.8 years) who underwent surgical resection of colonic cancer diagnosed by colonoscopy during the study period. In 143 patients (88.8%), the entire colon was examined, and in 18 patients (11.2%) colonoscopy was performed only to the tumor site because some technical reasons (stenosis, large impassable tumor). No significant complications were reported during or after colonoscopies. The overall accuracy of preoperative colonoscopic localization was 87.58%. Twenty-two patients (13.7%) had colonoscopic erroneous localization (fig. 1). In two patients the tumor was localized by intraoperative colonoscopy. One patient had an unrecognized colonoscopic synchronous splenic flexure cancer. Two splenic flexure tumors were inaccurately localized to the transverse colon, and one tumor reported in the descending colon was found in the sigmoid colon at the time of surgery. Preoperative colonoscopy reported cancers in four patients localized in proximal transverse colon or splenic flexure (described at 50-70 cm from the anal margin) but were found to be in sigmoid colon at surgery. Inaccurately colonoscopic localization was in other 12 patients in whom laparotomy revealed the tumor in ascending colon, hepatic flexure, and sigmoid colon. Most inaccurate by colonoscopy localization were in sigmoid colon and hepatic or splenic flexures (fig. 2) probably due to long sigmoid loops which can mimic proximal transverse colon or hepatic flexure,. Preoperative colonoscopy has dramatically increased in the last three years of the present study, becoming the diagnostic method of choice, while barium enema has significantly decreased as additional method to localize the tumor described by endoscopy (fig. 3).

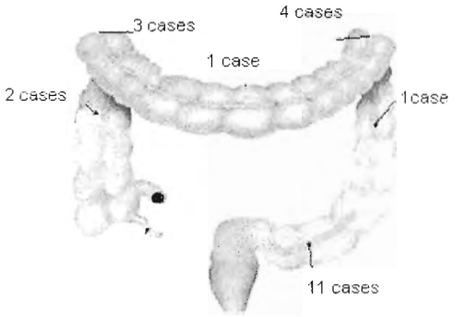


Fig. 1. Incorrectly localized colonic cancers by preoperative colonoscopy

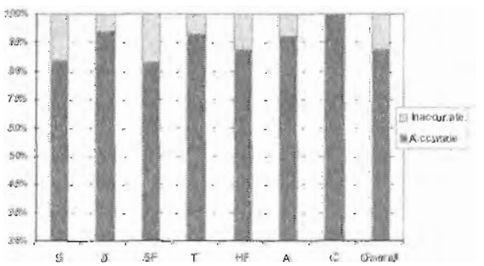


Fig. 2. Accuracy of colonoscopic localization of colon cancers: S - sigmoid colon, D - descending colon, SF - splenic flexure, T - transverse colon, HF - hepatic flexure, A - ascending colon, C - cecum

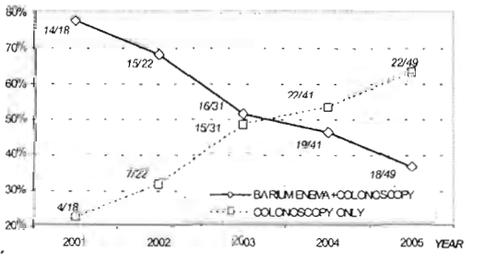


Fig. 3. Use of colonoscopy alone and colonoscopy + barium enema over the study period

DISCUSSION

Colonoscopy is widely used in the investigation of patients with suspected CRC in most of our gastrointestinal units; besides its diagnostic value, colonoscopy also has an important role in the management of colorectal polyps and several studies have shown that colonoscopic polipectomy of pre-malignant precursor adenomas reduced the incidence and related death from CRC (3).

While colonoscopy is considered the "gold standard" for the diagnosis of CRC, its ability to provide precise tumor localization is less certain (5,6,7). It should be remember that colonoscopy can be difficult to master, and because some technical reasons, even skilled endoscopists may not be able to reach the cecum in 5% to 15% of cases (6).

It is difficult to localize the endoscopic tip accurately during insertion because the absence of fixed internal landmarks (exception is ileocecal valve), anatomical variants, and elasticity of the colon (5,6,7,8,9). Reliance on the distance measured from the anus to the tumor by the endoscopist is often misleading, and variability in the colonic anatomy may explain the incorrect localization of the colonoscope tip most frequently reported between the sigmoid colon and the splenic flexure (5,7). Inaccurate localization is a potential hazard of colonoscopy, and even an experienced endoscopist describing the site of colon cancer may sometimes be in error. Therefore, some surgeons consider as mandatory to perform a preoperative barium enema (5,9,11) or some other methods of colonoscopic tumor localization such as injection of India ink or metallic clips applied on the mucosa near the tumors if the contrast study is not feasible. However, most of our surgeons rely upon the colonoscopy as a sole method of localizing CRC as costs constrains, availability and patient comfort often prohibit to perform an additional preoperative barium enema examination. Thus, the usual patient with CRC admitted in a surgical unit is one that has previously been endoscoped by a gastroenterologist who established the diagnosis and localized the tumor; only few surgeons in our area would not operate such a patient without an additional double-contrast barium enema. Our study clearly showed that over the last years the use of barium enema in preoperative evaluation of patients with CRC has decreased dramatically, while colonoscopy has significantly increased as the method of choice.

In our study, the accuracy of colonoscopic localization of the tumor was 87.58%, a figure in the range of that reported in other studies (5,7,9) There were 22 (13.7%) colonoscopic errors, and some of them have changed the planned surgical management.

If in a patient with large tumor precise localization by colonoscopy is not essential since the lesion can be found easily at laparotomy by palpation, intraoperative localization of small tumors is frequently a difficult problem. Moreover, with the advance of laparoscopic surgery -a surgical modality in which palpation with the hand of colonic tumor is not possible-, preoperative accurate localization of the tumor is crucial for the appropriate resection to be performed. There are some reports of laparoscopic resection of the wrong segment of the colon when tumor was localized preoperative only by colonoscopy (15,16).

A variety of endoscopic techniques have been described to localize the site of the tumor. Thus, preoperative colonoscopic metallic clips applied on the mucosa near the tumor have been used mostly in laparoscopic surgery (17), but the clips may dislodge prior the surgical intervention, or may not be seen at surgery (10).

An alternative approach to preoperative localization of the tumor is injection of a dye solution (methylene blue, indigo-carmine) or India ink (9,10,11) at the tumor site. India ink provides a long-lasting tattoo of the site, but colonic tattooing can be technically difficult (particularly at flexures), and in some cases it may be impossible to locate tattoos during surgical intervention (particularly laparoscopically) because of dye diffusion into retroperitoneum (10,13,15).

Some authors insist on a preoperative double-contrast barium enema for precise localization of colonic tumors (5,9,10); although barium enema accurately localizes anatomic regions, it may miss small lesions (4,17).

Magnetic endoscope imaging (a real-time, nonradiographic technique for imaging of the colonoscope) was found an accurate method for determining the anatomical position of the endoscope tip during colonoscopy (18,19); however, in daily practice, this method is rarely used for localization of colonic tumors prior to surgery.

Although most authors found colonoscopy an accurate method for localizing colon cancers, they recommend additional techniques in selected cases (7,11,13,20). In our study, intraoperative colonoscopy was performed in two patients in whom at laparotomy the tumor was not found at the site described at preoperative colonoscopy. Other authors (14) focused on the need for intraoperative colonoscopy to identify the tumor site in patients undergoing laparoscopic surgery for colonic cancers, and suggested that preoperative tattoo should be considered for all patients operated are laparoscopically for colonic tumor.

CONCLUSION

Colonoscopy is an accurate, reliable method for precise localization of a colonic tumor; however, additional techniques (i.e, endoscopic tattooing, double-contrast barium enema) should be routinely performed at least for small lesions.

REFERENCES

1. Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53-55.
2. Stanciu C. *Cancerul colorectal: epidemiologie, clinică, prevenţie*. Iaşi: Ed. "Gr.T. Popa", 2003.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. The National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
4. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-877.
5. Hancock JH, Talbot RW. Accuracy of colonoscopy in localisation of colorectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1995; 10: 140-141.
6. Waye JD, Bashkoff E. Total colonoscopy: is it always possible? *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 152-154.
7. Vignati P, Welch JP, Cohen JL. Endoscopic localization of colon cancers. *Surg Endosc* 1990; 8: 1085-1087.
8. Piscatelli N, Hyman N, Turner O. Localizing colorectal cancer by colonoscopy. *Arch Surg* 2005; 140: 932-935.

9. Lam DTY, Kwong KH, Lam CW, Leong HT, Kwok SPY. How useful is colonoscopy in locating colorectal lesions? *Surg Endosc* 1998; 12: 839-841.
10. Kim SH, Milsom JW, Church JM, Ludwig KA, Garcia-Reuiz A, Ojuda J, Fayio VW. Perioperative tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 1997; 11: 1013-1016.
11. Frager DH, Frager JD, Wolf EL, Beneventano TC. Problems in the colonoscopic localization of tumors: continued value of the barium enema. *Gastrointest Radiol* 1987; 12 (4): 343-346.
12. Monson JRT, Darzi A, Carey PD, Guillou PJ. Prospective evaluation of laparoscopic-assisted colectomy in an unresected group of patients. *Lancet* 1990; 340: 831-833.
13. Ellis KK, Fennerty MB. Marking and identifying colon lesions. Tattoos, clips, and radiology in imaging the colon. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7 (3): 401-411.
14. Ghahremanlou R, Bulut O, Jess P. Localization of colonic tumor in laparoscopic surgery. Intraoperative colonoscopy or preoperative tattoo. *Ugeskr Laeger* 2005; 167 (32): 2886-2889.
15. Larach SW, Salomon MC, Williamson PR, Goldstein E. Laparoscopic assisted colectomy: experience during the learning curve. *Coloproctology* 1993; 1: 38-41.
16. Wexner SD, Cohen SM, Ulrich A, Reissman P. Laparoscopic colorectal surgery – are we being honest with our patients? *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 723-727.
17. Aldridge MC, Sim AJW. Colonoscopy findings in symptomatic patients without x-ray evidence of colonic neoplasms. *Lancet* 1986; ii: 833-834.
18. Shah SG, Pearson HJ, Moss S, Kweka E, Jalal PK, Saunders BP. Magnetic endosocpic imaging: a new technique for localizing colonic lesions. *Endoscopy* 2002; 34: 900-904.
19. Ambardar S, Arnell TD, Whelan RL, Nihalani A, Forde KA. A preliminary prospective study of the usefulness of a magnetic endoscope locating device during colonoscopy. *Surg Endosc* 2005; 19 (7): 897-901.
20. Botoman VA, Pietro M, Thirlby RC. Localization of colonic lesions with endoscopic tattoo. *Dis Colon Rectum* 1994; 37 (8): 775-776.

NOUTĂŢI

SIMULAREA COMPUTERIZATĂ A PRECIZIEI BIOPSIEI RENALE ÎN GLOMERULOSCLEROZA SEGMENTALĂ ŞI FOCALĂ

Autorii efectuează un studiu care evaluează precizia de diagnostic şi prognostic a biopsiei renale în glomeruloscleroza segmentală şi focală (GSFS), ţinând cont de natura focală a distribuţiei glomerulilor afectaţi. Simularea computerizată a fost practicată pe un număr de 138.600 de rinichi virtuali, afectaţi de GSFS. Simularea a fost concepută a se adresa acurateţii de diagnostic prin puncţie biopsie renală, iar caracteristicile biopsiei au trebuit să reflecte cu precizie gradul real de afectare de către GSFS în întregul rinichi sau doar în regiunea juxtamedulară (JM). Precizia de diagnostic a puncţiei biopsie renală pentru detectarea GSFS în cel puţin un glomerul a depăşit 80% când 10-20% din rinichi era afectat de GSFS. Astfel, ar fi necesare sute până la mii de biosii gloemerulare pentru a diagnostica GSFS atunci când sunt afectaţi doar câţiva glomeruli. Biopsia renală cu un rang de aproximativ 20 glomeruli nu poate evalua cu precizie extinderea GSFS la nivelul întregului rinichi în situaţia în care sunt afectaţi mai puţin de 80% din toţi glomerulii. Focalizarea pe glomerulii JM nu sporeşte semnificativ performaţa prognostică caracteristică a biopsiei renale. Aceste date sugerează că biopsia renală cnvenţională poate fi inadecvată pentru evaluarea extinderii GSFS la nivelul întregului rinichi. (Schachter AD. Computational simulation of renal biopsy accuracy in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 7: 953-957).

Mihaela Munteanu

STUDIU CLINIC PRELIMINAR ASUPRA SINDROMULUI METABOLIC LA COPIL

O. Brumariu[1], Codruţa Haliţchi[1], Mihaela Munteanu[1], Adriana Baltag[1], Viviana Aursulesei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Pediatrie
2 Clinica I Medicală Cardiologică "C.I. Negoiţă"

A PRELIMINARY CLINICAL STUDY OF THE METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN (Abstract). The aim of the study was to identify and to evaluate the metabolic syndrome to the overweight children admitted in last 12 month in the 4th Department of Paediatrics. **Matherial and methods**: The lot of the study included 21 overweight children aged between 5 to 18 years old. The parameters that we considered were demographics, anthropometrics, biochemical and cardiovascular. **Results**: The metabolic syndrome was present to 11 from 21 cases (52.38%). The female gender, the children with BMI > 95 percentile and the people with low level of the socio-economics status were predominantly affected. A pathological body mass index (BMI) is highly associated with the borderline hypertension in 47% of cases, impaired glucose tolerance in 42% of patients and less with the presence of dyslipidemia (just 23% of patients had abnormal level of HDL-cholesterol, 14% the level of triglycerides above normal and all of them had normal value of the LDL-cholesterol). The obese and overweight children had abdominal obesity (81% of cases). The patients with abnormal value of the IMT had low level of HDL-cholesterol, impaired glucose tolerance and borderline hypertension. **Conclusion**: The determination of the carotid intima-media thickness (IMT) is a valuable method for the management of the children with metabolic syndrome and it has to be performed to all overweight children. Because the strong correlations between the different components of the metabolic syndrome, all of these patients have to be evaluated correct and complete. **Key words**: METABOLIC SYNDROME, LOW GLUCOSE TOLERANCE, DYSLIPIDEMIA, CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS, OBESE CHILDREN, OVERWEIGHT CHILDREN

Supraponderalitatea la copil conferă un risc substanţial de obezitate la adult şi reprezintă un factor de risc pentru boala cardiovasculară (1). Prevalenţa obezităţii şi a diabetului zaharat tip II la adult a crescut în SUA în ultimii zece ani. Date recente indică faptul că 65% din populaţia adultă din SUA este supraponderală (BMI > 25) sau obeză (BMI > 30). La copil şi adolescent termenul de supraponderal este utilizat în locul celui de obez şi se defineşte printr-un BMI > percentilul 95 pentru vârstă şi sex. Numărul copiilor supraponderali s-a triplat între anii 1970 şi 2000, iar ultimele estimări relevă că 15% dintre copiii cu vârsta între 6 şi 19 ani sunt obezi. Obezitatea este responsabilă de aproximativ 300.000 de decese anual (2).

Obiectivul lucrării este de a studia prezenţa sindromului metabolic la copiii supraponderali internaţi în ultimele 12 luni în Clinica IV Pediatrie.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am analizat un lot alcătuit din 21 de copii supraponderali, cu vârsta cuprinsă între 5 şi 18 ani, internaţi în perioada octombrie 2005 - septembrie 2006 în clinica noastră, la care am utilizat următorii parametri de studiu:

- Parametrii demografici: vârsta, sexul, mediul din care provine pacientul, condiţiile socio-economice.
- Parametrii antropometrici: greutatea, talia, BMI (body mass index) calculat după formula greutatea supra talia la pătrat. Am considerat copiii supraponderali daca BMI este cuprins între percentilul 85 şi 94 şi obezi dacă BMI depăşeşte percentilul 95 pentru vârsta şi sex.
- Parametrii biologici: valoarea glicemiei la 2 ore în timpul testului de toleranţă la glucoza orala, valoarea sericăa a lipidelor totale, a trigliceridelor şi a colesterolului total, lipidograma serică, probele funcţionale renale şi hepatice, probele funcţiei tiroidiene (TSH, T_4 şi T_3).
- Parametrii cardiovasculari: TA sistolică şi TA diastolică atât in condiţii bazale cât şi după efort, ECG, ecocardiografia şi ecografia carotidiană pentru determinarea grosimii intimă-medie (la patru cazuri).

Am considerat sindromul metabolic prezent (conform recomandărilor American Heart Association din 2002) dacă pacienţii prezentau 3 din următoarele criterii:

1. tensiunea arterială ≥ percentilul 90 pentru talie şi sex.
2. nivelul HDL colesterolului ≤40 mg/dl.
3. nivelul trigliceridelor serice ≥110 mg/dl.
4. obezitate abdominală exprimată prin perimetrul abdominal ≥ percentilul 90.
5. nivelul glicemiei la 2 ore de la iniţierea TTGO ≥110 mg/dl.

Am exclus din lot pacienţii care prezentau disfuncţii organice (renale, hepatice, tiroidiene) şi pacienţii la care nu am putut efectua toate determinările biologice necesare conturării sindromului metabolic, datorită lipsei de reactivi în laboratorul spitalului (în total 26 de cazuri).

REZULTATE

Sindromul metabolic a fost prezent în 11 din cele 21 de cazuri studiate (52,38%). Caracteristicile demografice şi prevalenţa sindromului metabolic în lotul studiat sunt prezentate în tabelul I.

Se remarcă prevalenţa crescută a sindromului metabolic la pacienţii de sex feminin, cu condiţii socio-economice precare şi BMI ≥ percentilul 95.

TABELUL I
Parametrii demografici în lotul studiat şi prevalenţa sindromului metabolic

Parametrii demografici ai lotului studiat	Numărul pacienţilor (T=21)	Numărul pacienţilor cu sindrom metabolic (T=11)
Sexul		
- masculin	5 (23,8%)	1 (9,09%)
- feminin	16 (76,1%)	10 (90,9%)
Vârsta		
- între 5şi 10 ani	10 (47,6%)	5 (45,4%)
- între 11 şi 18 ani	11 (52,3%)	6 (54,5%)
Condiţii socio-economice		
- bune	15 (71,4)	4 (36,3%)
- precare	6 (28,5%)	7 (63,6%)
Mediul de proveniență		
- urban	9 (42,8%)	5 (45,4%)
- rural	12 (57,1%)	6 (54,5%)
BMI		
- între percentilul 85 şi 94	5 (23,8%)	1 (9,09%)
- ≥ percentilul 95	16 (76,1%)	10 (90,9%)

TABELUL II

Distribuţia factorilor de risc ai sindromului metabolic

Parametri	Numărul factorilor de risc			
	1 factor	2 factori	3 factori	4 factori
Sexul M	2 cazuri	3 cazuri	1 caz	–
Sexul F	3 cazuri	–	6 cazuri	3 cazuri
<10 ani	2 cazuri	3 cazuri	3 cazuri	2 cazuri
>10 ani	3 cazuri	–	4 cazuri	1 caz
BMI < 95	2 cazuri	–	1 caz	–
BMI ≥ 95	3 cazuri	3 cazuri	6 cazuri	3 cazuri

TABELUL III

Analiza individuală a factorilor de risc ai sindromului metabolic

Parametri	Perimetrul abdominal peste P90	Glicemia la 2 ore crescută	Trigliceride crescute	HDL colesterol scăzut	HTA
Total=21	17 (81%)	9 (42%)	3 (14%)	5 (23%)	10 (47%)
Sexul M	4	1	–	–	3
Sexul F	13	8	3	5	7
BMI < P95	1	1	–	–	2
BMI ≥ P95	16	8	3	5	8

Distribuţia factorilor de risc ai sindromului metabolic în lotul studiat este prezentată în tabelul II.

Analiza factorilor de risc ai sindromului metabolic luaţi individual în lotul studiat este cuprinsă în tabelul III.

Se remarcă faptul că 81,8% dintre pacienţii cu 3 sau 4 factori de risc pentru sindromul metabolic sunt de sex feminin şi au BMI ≥95.

Creşterea BMI se însoţeşte mai frecvent de hipertensiune arterială de graniţă sau confirmată (47% dintre cazuri), de scăderea toleranţei la glucoză (42% dintre pacienţi) şi mai puţin de modificările lipidogramei (doar 23% dintre pacienţi au prezentat scăderea HDL colesterolului, 14% creşterea trigliceridelor şi nici un copil nu a prezentat creşterea LDL colesterolului).

Urmărind cele două forme de dispoziţie a grăsimii, se observă că cea androidă predomină la copiii supraponderali şi obezi (perimetrul abdominal depăşeşte percentilul 90 în 81% din cazuri).

La 4 pacienţi s-a reuşit măsurarea IMT şi a complianţei vasculare la nivelul ambelor artere carotide. Toţi aceşti pacienţi sunt de sex feminin, au BMI ≥95 şi prezintă valori patologice ale IMT şi ale complianţei vasculare faţă de martorii de acelaşi sex şi de aceeaşi vârstă. Aceşti pacienţi asociază valori scăzute ale HDL-colesterolului, toleranţă scăzută la glucoză şi hipertensiune arterială de graniţă.

DISCUŢII

Sindromul metabolic este caracterizat prin prezenţa unei constelaţii de anomalii ce include: obezitatea abdominală, dislipidemia, hipertensiunea, rezistenţa la insulină, microalbuminuria şi statusul protrombotic şi proinflamator. Aceste anomalii determină creşterea riscului de boală cardiovasculară aterosclerotică (CVD) şi de diabet zaharat (3).

Este recunoscut în prezent rolul pe care îl joacă obezitatea în producerea bolii cardiovasculare la adult. Sindromul metabolic este o constelaţie de tulburări metabolice ce predispun la apariţia diabetului zaharat tip II şi a bolii coronariene precoce şi este recunoscut în prezent ca o entitate ce necesită intervenţie terapeutică şi supraveghere clinică (2).

Sindromul metabolic va avea în curând un impact mai mare în producerea bolii coronariene precoce decât tabagismul cronic (4). Aproximativ 7% dintre bărbaţi şi 6% dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 20 şi 29 de ani sunt afectaţi de acest sindrom, iar 4% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 19 ani au acest sindrom, care adeseori este subdiagnosticat (5).

Pe măsură ce incidenţa obezităţii la copil va creşte, complicaţiile sale medicale vor deveni mai frecvente. De exemplu, prevalenţa DZ tip II a crescut dramatic la adolescenţi în ultimii 20 de ani (6). Unele studii sugerează că un procent semnificativ de copii şi adolescenţi supraponderali prezintă sindrom metabolic şi nivele crescute ale insulinei (7). Efectuând necropsiile la adolescenţii obezi decedaţi, s-au remarcat leziuni de ateroscleroză coronariana precoce şi accelerată (9).

Un studiu american efectuat în perioada 1988-1994 arăta că prevalenţa sindromului metabolic la adolescenţi este de 4,2% şi este mai frecvent întâlnit la băieţi decât la fete (2). În lotul nostru sindromul metabolic a fost mai frecvent la sexul feminin, iar corelaţia cu vârsta pacienţilor, nivelul socioeconomic şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare (conform stadializării Tanner) nu era semnificativă. Acest lucru se remarcă şi în lotul nostru, dar la fel ca şi în lotul american nu au fost găsite corelaţii semnificative cu vârsta, nivelul socio-economic şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare.

Stephen Cook şi colaboratorii subliniau că 41% dintre pacienţi aveau unul sau mai mulţi factori de risc pentru sindromul metabolic, dar nici un pacient nu a întrunit toţi factorii. Nivelul crescut al trigliceridelor şi scăzut al HDL colesterolului au fost întâlnite frecvent în acest studiu, în timp ce scăderea toleranţei la glucoză a fost mai puţin remarcată. În lotul nostru însă, scăderea toleranţei la glucoză a fost mai frecventă (42% din cazuri) şi mai puţin modificările lipidogramei (doar 23 % dintre pacienţi au prezentat scăderea HDL colesterol, 14% creşterea trigliceridelor şi nici un copil nu a prezentat creşterea LDL colesterolului).

Studiul Bogalusa a arătat că nivelele crescute ale insulinei la copil tind să rămână mari la adult, iar adulţii cu nivele persistent crescute ale insulinei vor avea o incidenţă crescută a obezităţii, hipertensiunii arteriale şi dislipidemiei (7). De asemenea, distribuţia abdominală a grăsimii, apreciată prin măsurarea perimetrului abdominal la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 şi 17 ani, se asociază cu nivele anormale ale trigliceridelor serice, LDL şi HDL colesterolului, precum şi ale insulinei. În lotul nostru modificările profilului lipidic a fost mai rar întâlnită la pacienţii cu perimetrul abdominal peste percentilul 90 pentru vârsta şi sex.

Un alt studiu argentinian a relevat o prevalenţă de 87,5% a dispoziţiei androide a grăsimii (apreciată prin măsurarea perimetrului abdominal) şi o prevalenţă mai mare a hipertensiunii arteriale la obezi (25% dintre cazuri) (9). În lotul nostru 81 % dintre pacienţi au perimetrul abdominal peste percentilul 90, iar HTA apare la 47% dintre cazuri. De aceea, AHA recomandă includerea măsurării perimetrului abdominal la copil în evaluarea copilului supraponderal şi a rezistenţei la insulină (10).

Cele mai recente studii demonstrează că persoanele cu sindrom metabolic au un risc cu 40–60% mai mare pentru mortalitatea generală şi prin boala cardiovasculară (10). Acest risc crescut a fost găsit inclusiv la adolescenţii şi adulţii tineri. Aceste studii au descoperit că grosimea intimă - medie la nivelul carotidei (CIMT), marker al aterosclerozei subclinice şi al evenimentelor cardiovasculare ulterioare era crescut la adulţii tineri cu sindrom metabolic. Acest lucru a fost remarcat şi la cele patru cazuri la care am efectuat determinarea ecografică a CIMT. Considerăm ca se impune investi-

garea mai largă a copiilor obezi, care să includă şi măsurarea obligatorie a CIMT.

Prevalenţa în creştere a sindromului metabolic la adolescenţii supraponderali impune măsuri energice de prevenţie şi măsuri terapeutice eficiente, care să includă regimul dietetic, activitatea fizică, modificarea stilului de viaţă şi mai puţin intervenţiile farmacologice (2). Sunt necesare studii ulterioare efectuate pe loturi mai mari de copii obezi şi supraponderali, pentru aprecierea corelaţiilor statistice între diferiţii factori de risc cardiovasculari la pacienţii cu sindrom metabolic.

CONCLUZII

Factorii de risc cardiovascular sunt rar independenţi unul de celalalt în lotul studiat; ei se grupează cel mai frecvent în aşa-numitul sindrom metabolic. Condiţiile precare de trai predispun la apariţia acestui sindrom. În cadrul sindromului metabolic, BMI crescut se asociază în lotul nostru cu hipertensiunea arterială şi scăderea toleranţei la glucoză şi mai puţin cu modificările metabolismului lipidic. În studiul nostru sexul feminin asociază mai mulţi factori de risc ai sindromului metabolic decât sexul masculin.

Datorită asocierilor dintre diferitele componente ale sindromului metabolic, acesta trebuie explorat de fiecare dată corect şi complet. Determinarea IMT la nivelul arterelor carotide trebuie să fie inclusă în protocolul de investigare a copilului supraponderal, deoarece este un important factor de risc cardiovascular şi un marker al aterosclerozei precoce.

BIBLIOGRAFIE

1. Dorsey KB, Wells C, Krumholz HM, Concato JC. Diagnosis, evaluation, and treatment of childhood obesity in pediatric practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 632-638.
2. Cook S, Weitzman M, Auinger P. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents (Findings from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827.
3. Sundstorm J, Riserus U, Byberg L et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006; 332 (7546): 878-882.
4. *** National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III): full report. Bethesda, Md: National Institute of Health; 2001. *NIH publication* No. 01-3670.
5. Ford ESG. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
6. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM et al Increased incidence of non-insulin diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128 (5 pt 1): 608-615.
7. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103 (6 pt 1): 1175-1182.
8. McGill HC Jr, Mc Mahan CA, Herderick EE et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712-2718.
9. Hirschler V, Aranda C, de Luján Calcagno M, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 740-744.
10. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement. *Circulation* 2003; 107: 1448-1453.
11. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 457-463.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

UTILITATEA PUNCŢIEI CU AC FIN ÎN CARCINOAMELE TIROIDIENE BINE DIFERENŢIATE

Delia Ciobanu[1,3], Carmen Vulpoi[2], Niculina Florea[3], Maria-Christina Ungureanu[2], Voichiţa Mogoş[2], Cipriana Ştefănescu[4], V. Rusu[4], Lidia Andriescu[5], A. Grigorovici[5], E. Zbranca [2]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

1 Disciplina Morfopatologie

2 Disciplina de Endocrinologie

4 Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară

5 Clinica a III-a Chirurgie

Spitalul Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi

3 Serviciul de Anatomie Patologică şi Prosectură

THE ROLE OF FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA (Abstract): Fine needle aspiration biopsy (FNAB) in evaluation of nodular goiter generated a true revolution. It is generally assumed that the use of FNAB reduces the number of surgical procedures by 50%, while doubles the proportion of carcinoma in surgically treated patients. The aim of the study was to demonstrate the utility of FNAB in preoperatory diagnosis of thyroid carcinoma. **Material and method**: We have investigated 3240 patients with nodular goiter by FNAB (MGG stain and morphometrical analysis), followed by morphological examination in those who underwent surgery. **Results**: Globally, FNAB had a good sensitivity (77%) and specificity (95%), which made an accuracy of 92%, proving its diagnostic value. In follicular carcinoma (FC), where the cytological diagnostic cannot be certain, morphometry helped the diagnostic: mean cells diameter was significantly higher ($p < 0,001$) in FC (9.5 mm) vs. thyroid adenoma (8.6 mm). **Conclusion**: With good statistical value, FNAB remain a useful preoperatory diagnostic method. **Key words**: NODULES, DIFFERENTIADED THYROID CARCINOMA, FNAB

Incidenţa nodulilor tiroidieni identificaţi la persoanele adulte este cuprinsă între 4 - 7% în regiunile non-endemice şi poate ajunge până la 35-50% în zonele endemice (1,2,3). Identificarea unui nodul tiroidian prin palpare depinde foarte mult de experienţa examinatorului şi de dimensiunea formaţiunii. Zbranca et al. (4) demonstrau în 1996 că marea majoritate a nodulilor tiroidieni cu dimensiunea de peste 2 cm pot fi identificaţi prin palpare, mai ales dacă au o localizare favorabilă. Semnificaţia clinică a nodulilor descoperiţi ecografic la subiecţii care sunt suspectaţi de o afecţiune tiroidiană este dificil de apreciat - totuşi, un număr redus de noduli aparţinând acestei categorii pot fi neoplazici. Deşi frecvenţa cancerului tiroidian este scăzută (1,3% din toate cancerele, cu o incidenţă anuală de 2,5 $^{0}/_{0000}$ persoane) şi doar 5-15% din totalul nodulilor detectabili clinic şi hipocaptori sunt maligni, iar prognosticul cancerului tiroidian este destul de bun, problema critică a nodulilor tiroidieni constă tocmai în diferenţierea caracterului lor benign sau malign.

Scopul investigaţiilor în cazul unui nodul tiroidian este identificarea naturii

acestuia, pentru ca, pe de o parte, cât mai puţine carcinoame să rămână nediagnosticate şi, pe de altă parte, numărul intervenţiilor chirurgicale în scop diagnostic să fie cât mai mic. Ne-am propus evaluarea factorilor morfologici în carcinoamele bine diferenţiate, majoritare în patologia tumorală tiroidiană, în vederea creşterii performanţei PAC (puncţie aspiraţie citologică) şi a îmbunătăţirii diagnosticului preoperator.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost reprezentat de 3240 de pacienţi investigaţi în cadrul Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi, într-un interval de 5 ani (ianuarie 1999-decembrie 2003). Prelevatul celular obţinut prin puncţie aspiraţie citologică cu ac fin (PAC - FNAB) şi piesele operatorii au fost prelucrate şi diagnosticate în cadrul Serviciului de Anatomie Patologică al Spitalului „Sf. Spiridon".

PAC ac fin este considerată cea mai fiabilă metodă de diagnostic preoperator în leziunile nodulare tiroidiene. Performanţele PAC depind de experienţa celui care practică puncţia ca şi de a celui care examinează prelevatul. Totuşi, în pofida experienţei şi a corectitudinii prelevării, la 5 - 10% din cazuri nu se poate obţine un material celular satisfăcător. Materialul celular obţinut prin puncţia cu ac subţire etalat pe lamă a fost fixat în aer şi colorarat uzual May-Grunwald Giemsa (MGG). Principalii parametri analizaţi sunt: calitatea şi bogăţia celulară a prelevatului, textura şi arhitectura placardelor celulare, aspectul individual al elementelor celulare şi al elementelor componente.

Imaginile de microscopie au fost realizate cu ajutorul unui microscop Nikon Eclipse 600, dotat cu cameră video Nikon DN 100 de preluare a imaginilor şi descărcate pe calculator, utilizând softul Lucia Net A°ÝI aflat în dotarea Laboratorului de Anatomie Patologică şi Prosectură al Spitalului „Sf. Spriridon". Toate fotografiile au fost realizate cu obiectivul de 40. Măsurătorile morfometrice au fost realizate în urma analizării a minim 15-20 de câmpuri celulare, însumând în medie 50 de celule pentru fiecare caz, fiind calculate diametrele maxime nucleare şi aria nucleară. Datele obţinute au fost comparate cu cele din literatură şi prelucrate statistic folosindu-se mai multe categorii de teste: testul t-Student, testul χ^2, calculul riscului relativ şi al tendinţei utilizând funcţiile statistice din EXCEL şi EPIINFO.

REZULTATE

În perioada de studiu, ianuarie 1999-decembrie 2003, au fost investigaţi un număr de 3240 pacienţi cu o distribuţie lunară crescătoare ca tendinţă. Adresabilitatea cea mai redusă s-a observat în luna septembrie 2000 şi cea mai mare în martie 2002. Vârsta medie a pacienţilor, pe categorii lezionale este în jurul valorii de 50 de ani. Abaterea standard de la medie este mai mare în cazul carcinomului tiroidian, unde vârsta variază în intervalul cuprins între 35-70 de ani.

Monitorizarea pacienţilor cu patologie nodulară tiroidiană s-a efectuat prin evaluarea caracteristicilor nodulului (echografic - volum, caracteristici echografice - şi radioizotopic - radioiodocaptarea, caracteristicile fixării izotopului radioactiv la nivelul nodulului) şi prin una sau mai multe puncţii repetate la un interval de timp. În cei 5 ani studiaţi, din lotul de 3240 pacienţi, la aproximativ 11% s-a efectuat o monitorizare în timp prin intermediul puncţiei, la 7,2% dintre pacienţi urmărirea fiind pe parcursul unui an, la 1,6% pentru un interval cuprins între 1 şi 2 ani şi aproximativ 0,2% au avut o perioadă de supraveghere de peste 4 ani (fig. 1).

Diagnosticul citologic s-a încadrat într-un procent de 51,4% în rândul celor benigne şi doar în 4,9% din cazuri în categoria celor suspecte şi maligne (fig. 2). Prin compararea datelor obţinute la subiecţii cu patologie tiroidiană cu loturi de subiecţi

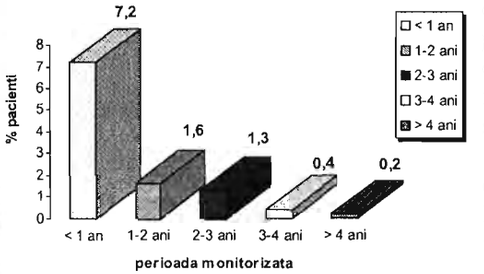


Fig. 1. Monitorizarea pacienţilor cu leziuni nodulare tiroidiene prin PAC

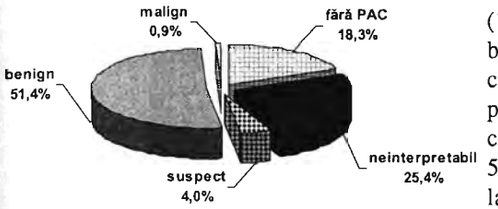


Fig. 2. PAC - interpretare

normali am încercat validarea metodei (PAC) prin aprecierea sensibilităţii, a specificităţii, a valorii predictive pozitive şi a valorii predictive negative. Au fost comparate datele obţinute la examenul citologic şi cel morfopatologic al pieselor operatorii şi au fost calculaţi indicii necesari calculului eficienţei metodei. Astfel, rezultatele adevărat pozitive (AP) au fost 67, adevărat negative (AN) 434, fals pozitive 25 şi fals negative 20. Rezultatele obţinute în urma prelucrării datelor au fost sintetizate în tabelul I.

În lotul de pacienţi luat în studiu s-au identificat 171 de cazuri de tumori maligne tiroidiene din care 10 cazuri au fost descoperite în momentul totalizării. Din cele 171 de cazuri tumorale, 95 au fost carcinoame papilare, 28 foliculare, 12 medulare, 17 carcinoame nediferenţiate, 2 insulare, 6 limfoame maligne non - Hodgkin şi 11 metastaze (fig. 3).

Carcinoamele papilare, în număr de 95 de cazuri, reprezintă 55,6% din totalul patologiei tumorale. Procentul obţinut este conform cu datele din literatură care arată o incidenţă cuprinsă între 50 şi 80% în această categorie tumorală (4,5,6). Diagnosticul la PAC a fost neinterpretabil în 12 cazuri (12,6%), suspect şi malign în 31 (32,6%) şi benign în 15 cazuri (15,8%). La 37 de pacienţi (38,96% de cazuri) nu li s-a practicat puncţie aspiraţie citologică preopertor. Din cele 15 cazuri cu rezultate benigne la PAC 5 cazuri (33,3%) au fost carcinoame papilare oculte, 9 cazuri (9,5%) carcinoame papilare care asociau mai mulţi noduli la nivelul glandei tiroide, 1 caz (1,1%) de carcinom papilar a fost descoperit în momentul totalizării.

Calculul valabilităţii metodei PAC în carcinoamele papilare tiroidiene şi raportarea datelor la cele generale sunt prezentate în figura 4. Se remarcă faptul că în cazul carcinoamelor papilare tiroidiene specificitatea, VPP, VPN şi acurateţea metodei sunt peste nivelul maxim obţinut la calculul general al PAC.

Frotiurile sunt în general bogat celularizate, cu coloid dens redus. Celulele prezintă dispoziţie micropapilară, „în buchet", sau în placarde cu limite neregulate, cu şanţuri şi incizuri intranucleare care sunt mai uşor de identificat în coloraţia Papa-

TABELUL I

Valoarea statistică a PAC

Indicator	Rezultate	Valoare minim acceptată*
Sensibilitate	77	71
Specificitate	95	72
Valoare predictivă pozitivă (VPP)	73	44
Valoare predictivă negativă (VPN)	96	73
Testul eficienţei (acurateţe)	92	89,3

*conform datelor din literatură (2,3,4)

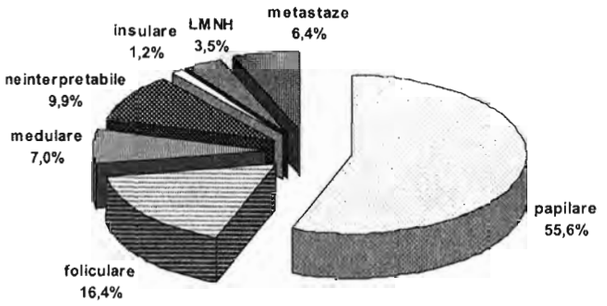
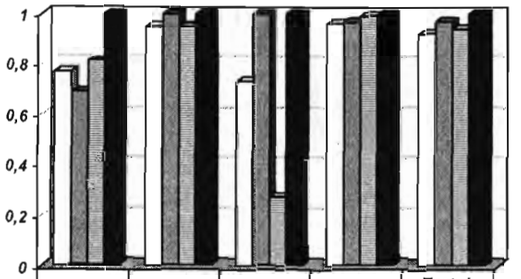


Fig. 3. Tipuri de tumori maligne tiroidiene



	Sensib	Specif	VPP	VPN	Testul eficientei
Global	0,77	0,95	0,73	0,96	0,92
Carcinom papilar	0,69	1	1	0,97	0,97
Carcinom folicular	0,81	0,95	0,27	0,99	0,94
Carcinom anaplazic	1	1	1	0,998	0,998

Fig. 4. Corelarea valorilor PAC în carcinoamele tiroidiene

nicolau. Uneori sunt identificaţi corpii psamomatoşi ce reprezintă concreţiuni laminare concentrice, cu aspect refractil (fig. 5).

Carcinoamele foliculare identificate în lotul de studiu au fost în număr de 28 de cazuri (16,4%). Diagnosticul citologic la cele 28 de cazuri de carcinoame foliculare a fost de frotiu suspect şi malign în 13

Fig. 5. Incluzii nucleare, psamom. Frotiu, MGG, x 40

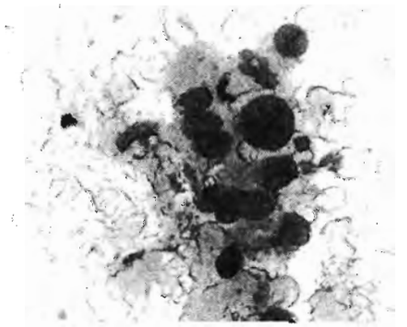


Fig. 6. Inegalităţi nucleare . Frotiu, MGG, x 20

cazuri, benign 6, neinterpretabil în 3 cazuri. La 6 pacienţi nu li s-a făcut puncţie aspiraţie citologică preoperator.

Aspectul citologic al carcinomului folicular minim invaziv seamănă foarte mult cu adenomul folicular, făcând diferenţierea foarte grea. Există multe controverse în literatură asupra aspectelor citologice de diferenţiere între cele două entităţi, legate de mărimea nucleului sau pleomorfismul nuclear. Aspectele citologice care înclină către prezenţa unui carcinom folicular sunt prezenţa mitozelor, celularitatea crescută cu foarte frecvente aspecte suprapuse (aglomerări), atipie celulară marcată, hipercromazie nucleară şi nucleoli proeminenţi în număr variabil (fig. 6). Adenoamele prezintă extrem de rar mitoze şi de asemeni morfologul trebuie să fie convins că mitozele sunt prezente în celulele foliculare şi nu în histiocite.

Carcinomul folicular tiroidian face parte din categoria leziunilor foliculare tiroidene, termen de introdus de Löwhagen et al (7), care include nodulii hiperplazici, adenoamele foliculare şi carcinoamele foliculare. În această categorie lezională PAC realizează cu dificultate separarea între componente. Mulţi cercetători au încercat cu ajutorul tehnicii de ultimă oră să crească utilitatea PAC tiroidiene introducând noi metode inumhistochimice, morfometrice, sau citochimice (7,8,9,10). Prin urmare, într-o etapă ulterioară, am evaluat leziunile foliculare tiroidiene printr-un intermediul unui panel de parametri morfologici şi morfometrici. În acest scop am utilizat frotiurile obţinute prin PAC, în număr de 40 de cazuri, din patru categorii lezionale: leziuni hiperplazice, adenoame tiroidiene, tiroidite cronice limfocitare şi carcinoame foliculare. În urma măsurătorilor, stabilind valorile medii ale ariilor şi diametrelor nucleare şi aplicarea testul t-Student, am scos în evidenţă diferenţe statistice între patologia tip tumoral (carcinom folicular) şi celelalte categorii de leziuni tiroidiene nodulare studiate (tab. II şi III).

Analiza statistică relevă faptul că aria şi diametrul nuclear la cazurile de carcinom folicular sunt semnificativ mai mari decât la oricare alt tip de leziune foliculară tiroidiană.

DISCUŢII

PAC cu ac fin reprezintă marca încadrării corecte a leziunilor nodulare tiroidiene. Nu este singulară, ea face parte dintr-un trial de diagnostic preoperator între aspectele clinice - radiologice - citologice. Condiţia

TABELUL II

Diferenţe statistice ale ariei medii între carcinomul folicular şi altă patologie nodulară tiroidiană

Carcinom folicular (nr.măsurători)	Altă patologie foliculară tiroidiană	Arie medie	Semnificaţie statistică
8087,0±2507,8 (685)	Guşă multinodulară (972)	6253,2±2710,6	t=14,17 p<0,001
	Adenom (755)	6625,3±2374,4	t=11,33 p<0,001
	Tiroidită (725)	6766,4±2470,8	t=9,95 p<0,001

TABELUL III

Diferenţe statistice ale diametrelor medii între carcinomul folicular şi altă leziune foliculară tiroidiană

Carcinom folicular (nr. măsurători)	Altă patologie foliculară tiroidiană	Diametru mediu	Semnificaţie statistică
108,9±16,5 (685)	Guşă multinodulară (972)	95,4±20,8	t=14,71 p<0,001
	Adenom (755)	97,9±18,6	t=11,89 p<0,001
	Tiroidită (725)	97,8±17,9	t=12,12 p<0,001

absolut necesară pentru viabilitatea tehnicii o reprezintă valori cât mai crescute ale sensibilităţii şi specificităţii metodei, astfel încât eficienţa testului să tindă către 100%. Rezultatele studiului au arătat o sensibilitate globală a metodei de 77% (valorile minim acceptate fiind de 71%) şi a specificităţii de 95% (valori minime de 72%). Datele obţinute sunt îmbucurătoare, calculul eficienţei metodei la aceşti pacienţii este 92%, mai ales dacă mă raportez la 3 ani din cei 5 ani care au intrat în studiu, în care m-am implicat direct în realizarea acestui diagnostic citologic alături de restul colegilor. Calculul sensibilităţii şi specificităţii PAC pe fiecare categorie tumorală a fost introdus pentru a descoperi care din categoriile tumorale prezintă valori reduse ale acestor determinate în încercarea de a căuta metode noi de îmbunătăţire a diagnosticului.

Carcinomul papilar este forma de carcinom cel mai uşor de diagnosticat citologic. În prezenţa unor frotiuri adecvate, acurateţea diagnosticului depăşeşte 90% (6, 7,11,12) cum este şi cazul lotului în studiu unde eficienţa PAC este de 97%. Numărul de cazuri de carcinom folicular depăşeşte media procentuală raportată pentru această categorie tumorală (5-10%), ea fiind mai ridicată în zonele cu deficit iodat, în care se încadrează şi aria Moldovei, unde procentul identificat de carcinoame foliculare poate ajunge până la 40% (2,4,5). Prin compararea rezultatelor cu cele obţinute la calculul global al PAC se remarcă că deşi sensibilitatea şi specificitatea metodei în cazul carcinoamelor foliculare tiroidiene sunt superioare valorilor globale, VPP este net inferioară, iar eficienţa testului nu se modifică semnificativ (fig. 4).

Variaţiile histopatologice ale carcinoamelor foliculare reprezintă pentru citolog un coşmar. Câteva din ele pot fi bine diferenţiate, formate din foliculi „normali", în timp ce altele sunt mai slab diferenţiate, fiind constituite din frecvente arii solide şi trabeculare. În orice caz marea majoritate a carcinoamelor foliculare prezintă o diferenţiere foliculară. Singura diferenţă acceptată între adenoame şi carcinoamele foliculare o reprezintă interesarea capsulară şi/ sau prezenţa invaziei vasculare.

Aspiratele celulare reprezintă oglinda aspectului histopatologic. Deşi toate categoriile lezionale tiroidiene prezintă arhitectură foliculară în aspiratele celulare, este posibilă o diferenţiere între acestea. În studiul efectuat aspectul ordonat celular, de „fagure de miere", a fost prezent în 63,63% din cazurile de guşă multinodulară, 40% în adenom şi 55,6% în tiroidită, el a lipsit în cazurile de carcinom, în care a predominat aspectul sinciţial (50%) şi cel microfolicular cu 30%. Datele obţinute sunt similare cu cele obţinute în literatură de Suen (10). Aspectul sinciţial traduce arii dens celularizate, constituite din foliculi dezorganizaţi. Există diferenţe între valorile obţinute, aspectul sinciţial fiind dominant în carcinoamele foliculare, el lipsind în adenoamele tiroidiene. Kini et al. (13) nu a găsit în studiul efectuat nici un caz de adenom cu aspect sinciţial, în timp ce Ravinsky şi Safnek (14), găseşte acest pattern în toate categoriile lezionale studiate. Rezultatele obţinute tind să fie în concordanţă cu cele din studiul lui Kini. Părerea personală este că aspectul sinciţial poate fi uneori artefactual obţinut în cazul frotiurilor, printr-o etalare agresivă celulară ce poate determina acea dezorganizare sau suprapunere celulară caracteristică acestei categorii.

Studiul diametrului nuclear şi al ariei nucleare realizat de Boon (15) şi Kini (14) a arătat diferenţe semnificative statistice între leziunile tumoral maligne şi cele benigne. Aceleaşi rezultate semnificative statistice sunt prezente şi în lotul nostru de studiu. Diametrul mediu nuclear în adenoamele tiroidiene a fost de 8,6 μm (97,9 pixeli), în timp ce cazurile de carcinom folicular au prezentat o valoare medie a diametrului

nuclear de 9,5 μm (108,9 pixeli). Cazurile de tiroidită şi guşă multinodulară au avut o medie de 8,59 μm (97,8 pixeli) şi respectiv 8,3 μm (95,4 pixeli). Rezultatele sunt concordante cu cele obţinute de Boon (15) care a găsit o valoare medie a diametrului nuclear de 9,3 μm în carcinoame şi 8,5 μm în adenoame.

CONCLUZII

Atitudinea modernă în diagnosticul leziunilor tiroidiene se bazează pe datele obţinute prin PAC, metodă care reprezintă alături de examenul extemporaneu un protocol de rutină în patologia nodulară tiroidiană. Avantajele PAC sunt reprezentate de caracterul minim invaziv al metodei, fiind uşor aplicată şi efectuată în ambulator, nu necesită anestezie, este o tehnică simplă, uşor acceptată de pacienţi, ce prezintă avantajul acurateţei şi al rapidităţii diagnosticului. Rezultatele studiului plasează valoarea indicilor de sensibilitate şi specificitate a PAC la limita superioară a valorilor acceptate în literatură (77 şi 95%), aspecte ce permit încadrarea PAC în metodele standard de screening în leziunile nodulare tiroidiene.

Metodele aplicate de morfometrie planimetrică şi citochimie reprezintă un efort în formarea unui sistem de diagnostic preoperator citologic semnificativ pentru leziunile foliculare suspecte de malignitate. Deşi metodele aplicate sunt minuţioase, rezultatele însă indică utilizarea lor mai ales în cazurile controversate clinic, când o procedură intervenţionistă prezintă un risc crescut, pacienţii sunt dezechilibraţi metabolic, sau intervenţia chirurgicală prezintă risc în a dezvolta complicaţii postoperatorii. Cercetările pot fi perfectibile prin aplicarea noilor metode de etalare a materialului celular care ar duce la obţinerea unor frotiuri de calitate superioară şi costuri minime la realizarea metodelor citochimice şi imuncitochimice.

BIBLIOGRAFIE

1. Giouffrida D, Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 1995; 99(6): 642-650.
2. Zbranca E, Găluşcă B. Tiroida. In: Zbranca E editor. *Endocrinologie.- Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*. Iaşi: Ed. Polirom, 1999, 68-131.
3. Ridgway EC: Clinician evaluation of a solitary thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (2): 231-235.
4. Zbranca E, Mogoş V, Vulpoi C et al. La ponction a aguille fine - methode de traitment dans la pathologie nodulaire de la thyroide. *Ann Endocrinol* (Paris) 1996; 57 (5): 433-437.
5. Silverberg SG, DeLellis RA, Frabie WJ. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. The Thyroid Gland.* 6th ed. New York, London: WB Saunders Comp, 1997, , 2665-2708.
6. Akslen LA, Myking AO. Differentiated thyroid carcinomas: the relevance of various pathological features for tumor classification and prediction of tumour progress. *Virchows Arch* 1992; 421: 17-23.
7. Löwhagen T, Granberg P, Lundell G, Skinnari P, Sundblad R, Willems J. Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg Clin N Am* 1979; 59: 3-7.
8. Backdahl M, Wallin G, Löwhagen T, Willems J. Planimetric studies of fine needle aspirates from follicular adenoma and carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 1980; 24: 145-148.
9. Montironi R, Alberti R, Sisti S, Braccischi A, Scrapelli M, Mariuzzi GM. Discrimination between follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid. Preoperative validity of cytometry on aspiration smears. *Appl Pathol* 1992; 7: 367-374.
10. Suen KC. How does on separate cellular follicular lesions of the thyroid by fine needle aspiration biopsy? *Diagn Cytopathol* 1988; 4: 78-81.

11. Chan JK, Saw D. The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of thyroid. *Am J Surg Pathol* 1995; 10: 672-679.
12. Rosai J, Carcangiu ML. Pitfall in the diagnostic of thyroid neoplasm. *Pathol Res Pract* 1987; 182: 169-179.
13. Kini SR, Miller JM, Hamberger JI. Cytopathology of follicular lesions of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 1985; 1: 123-132.
14. Ravinsky E, Safneck JR. Fine needle aspirates of follicular lesions in the thyroid gland: The intermediate cell type smear. *Acta Cytol* 1990; 34: 813-820.
15. Boon ME, Löwhagen T, Willems JS. Planimetric studies on fine needle aspirates from follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 1980; 27: 145-148.

NOUTĂŢI

APLICAŢIILE TOPICE DE MICROSFERE DE MINOCICLINĂ VERSUS GEL CU CLORHEXIDINĂ ÎN INFECŢII INCIPIENTE PERIIMPLANTARE

Studiul clinic randomizat realizat pe o perioadă de 12 luni a urmărit efectele clinice ale aplicării microsferelor de minociclină ca terapie adjuvantă a tratamentului mecanic în infecţiile incipiente periimplantare comparativ cu aplicaţiile gelului de clorhexidină 1%. Au fost investigaţi 32 de pacienţi care prezentau o profunzime a pungilor ≥ 4 mm, sângerare sau/şi exudat la palpare în prezenţa unor bacterii presupuse patogene. Subiecţii investigaţi au primit instrucţiuni cu privire la igiena orală şi tratamentul mecanic a zonelor infectate adiacente implantului. Subiecţilor li s-a efectuat tratament adjuvant antimicrobian subgingival utilizând în acest scop gel cu clorhexidină sau microsfere cu minociclină. Examinările au fost realizate la diverse perioade de timp: 10 zile, 1, 2, 3, 6, 9, 12 luni. Rezultatele studiului indică faptul că terapia adjuvantă cu microsfere de minociclină îmbunătăţeşte parametrii clinici reprezentaţi de profunzimea la sondare şi indicii de sângerare, în timp de terapia cu aplicaţii topice de gel cu clorhexidină reduce doar indicii de sângerare. Utilizarea topică a antibioticelor ca terapie adjuvantă tratamentului mecanic în leziuni incipiente periimplantare determină o îmbunătăţire a rezultatelor clinice (Renvert S, Lessem J, Dahlen G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2006; 33 (5): 362-369).

Irina Grădinaru

MORTALITATEA PRIN CIROZĂ HEPATICĂ ÎN CREŞTERE ÎN MAREA BRITANIE

În timp ce în majoritatea ţărilor vestice se constată o tendinţă de reducere a mortalităţii în cirozele hepatice, în Marea Britanie autorii sunt alarmaţi de creşterea semnificativă, constantă, a ratei deceselor în rândurile pacienţilor cu ciroză hepatică. O primă explicaţie a acestei evoluţii este dată de creşterea semnificativă a consumului de alcool, în perioada 1960-2002 consumul dublându-se datorită reducerilor marcante ale preţurilor băuturilor alcoolice, accesibilităţii extrem de facilă şi reclamei agresive a producătorilor de alcool. Începând din anii '80 se înregistrează o creştere constantă a mortalităţii (de 4-6 ori atât la bărbaţi cât şi la femei). În celelalte ţări vestice mortalitatea a fost maximă în anii '70 pentru ca în ultimii ani să scadă cu 25-30%. O altă cauză posibilă ar fi creşterea incidenţei infecţiei cu virus hepatitic C la consumatorii de droguri, teorie combătută de faptul că în celelate ţări, care se confruntă cu această problemă, mortalitatea prin ciroză este în scădere (Leon DA, McCambridge J. Cirrhosis mortality rates skyrocketing in the UK. *Lancet* 2006; 367: 10-11, 52-56).

Camelia Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF *Helicobacter pylori* IN PATIENTS WITH BLEEDING PEPTIC ULCERS

C. Stanciu, Anca Trifan, Sultana Mihailovici, Camelia Cojocariu
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Institute of Gastroenterology and Hepatology Iaşi

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF*HELICOBACTER PYLORI* IN PATIENTS WITH BLEEDING PEPTIC ULCERS (Abstract): *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the main etiologic factor for peptic ulcers (PU), and it has been shown that *H. pylori* eradication therapy is effective in preventing recurrent bleeding from PU. **Aim**: The aim of this study was to establish the prevalence of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU using two endoscopic-based methods - rapid urease test (RUT) and histology - and to compare their diagnostic accuracy. **Methods**: All patients underwent emergency endoscopy during which a biopsy specimen from the prepiloric antrum for RUT and two other specimens from the antrum and gastric corpus for histological assessment were taken. **Results**: Ninety-one patients (52 men, 39 women, aged 18-78 years) were included; 69 patients had duodenal ulcer (DU), 18 had gastric ulcer (GU) and four had both duodenal and gastric ulcers. The most frequent presentation was melena (72.5%). Hemoglobin concentration ranged from 3.9 to 14.8 g/dL, and blood in the stomach was present in 59 (64.8%) of patients. Sixty-two patients (68.9%) were diagnosed by RUT as *H. pylori*-positive, while 81 patients (89.0%) were found to be positive by histology, the difference being statistically significant (p=0.0048, 95%CI) The sensitivity and specificity of RUT were 76.5% and 100%, respectively. The presence of blood in the stomach did not influence the results of both RUT and histology. The study confirmed the high prevalence of *H. pylori* infection in patients with bleeding DU. **Conclusion**: RUT has a low sensitivity, and thus it is unreliable for the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU; however, RUT has a high specificity and therefore, it should be used as the first choice test for the diagnosis of *H. pylori* in such patients undergoing emergency endoscopy. Additional biopsies should be taken during endoscopy and proceeded with histological examination when RUT is negative. **Key words**: *Helicobacter pylori*, RAPID UREASE TEST, HISTOLOGY, PEPTIC ULCER, BLEEDING

Bleeding is a severe complication of peptic ulcers (PU), and despite modern therapeutic modalities, approximately 10% of patients still die (1,2). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the main etiologic factor for PU, and *H. pylori* eradication therapy has been shown to decrease the rate of recurrence of peptic ulcer disease (3). Several studies have shown that eradicating treatment of *H. pylori* infection is more effective than anti-secretory non-eradicating therapy in preventing recurrent bleeding from PU (4,5,6,7); therefore, all patients with bleeding PU should be tested for *H. pylori* with the aim to initiate eradication therapy as soon as possible in those infected (5). However, the results of different tests for *H. pylori* (histology, rapid urease test, culture, ^{13}C-ureea breath test, serology, stool antigen test etc.) in patients with bleeding PU

are heterogeneous and even controversial (1,8,9,10). Nevertheless, most studies have reported that bleeding PU have a lower prevalence of *H. pylori* infection than non-bleeding ulcers (11,12,13,14,15,16).

In Romania, *H. pylori* infection is present in a larger number of subjects than in most Western countries, and consequently the number of *H. pylori* positive patients with bleeding PU might be higher. The aim of our prospective study was to establish the prevalence of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU using two endoscopic-based methods - rapid urease test (RUT) and histology - and to compare their diagnostic accuracy.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Between October 2004 and December 2006, 91 patients with bleeding PU admitted at the Institute of Gastroenterology and Hepatology Iaşi have been evaluated. All patients underwent emergency endoscopy performed within the first 24 hours by two experienced endoscopists with an Olympus, Exera CLV 160. Stigmata of recent bleeding included visible vessel, adherent blood clot, or ulcer with pigmented spot. Blood in the stomach was defined as the presence of fresh blood or „coffee ground" material.

The medical history was taken in a standardized manner, with particular emphasis on the risk factors for upper gastrointestinal bleeding and those having a putative interference with *H. pylori* tests (i.e. potent antisecretory agents).

Patients with a history of *H. pylori* eradication, gastric surgery, abnormal coagulation profile, malignancy, Mallory Weiss tears, esophageal or gastric varices, presence of associated conditions (cardio respiratory, hepatic or renal diseases), and those who had taken proton-pump inhibitors, bismuth compounds, and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) within two weeks before emergency endoscopy were excluded from the study. Patients with hemodynamic instability and those with an active bleeding PU receiving endoscopic hemostasis were not included in this study. After emergency endoscopy, all patients were initially treated with intravenously proton pump inhibitors.

Methods

During endoscopic examination, a biopsy specimen from the prepyloric antrum for rapid urease test (RUT) and two other specimens from the antrum and middle corpus of the stomach for histological assessment were taken.

Diagnostic tests for *H. pylori* infection were performed as follow:

1) *Rapid urease test* (RUT): a biopsy specimen was taken from the prepyloric antrum, removed from the biopsy forceps, and immediately introduced into a commercially diagnostic test medium (Jatrox-H.p.-Test, C.H.R. Heim Arzneimittel GmbH, Darmstadt, Germany). Pink or red coloration of the test medium observed within 30 minutes indicates a positive reaction (presence of *H. pylori* infection). If the test result was negative within 30 minutes (initially yellow coloration remained unchanged), further checks were made after 3, 6 and 24 hours.

2) *Histological examination* was performed on the biopsy specimens taken from both antrum and middle corpus of the stomach. The biopsy specimens were fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin for histological examination. All histological slides were examined for *H. pylori* by using hematoxylin and eosin stain and Warthin-Starry stain (the last one was employed to improve the diagnostic yield) by a single experienced pathologist (SM) who was unaware of the RUT results. Patients with at least one biopsy at any site displaying *H. pylori* colonization were classified as having *H. pylori* infection.

The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and overall accuracy (corresponding 95% confidence interval) were calculated for RUT using the positive of histology as "gold standard".

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, approved by the Institution's Ethics Committee, and informed consent was obtained from all patients.

Statistical analyses was performed using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test when appropriate for comparison of proportions, and a p-value < 0.05 was considered to be significant.

RESULTS

Between October 2004 and December 2006, 91 patients with bleeding PU were included in our prospective study, and their base-line characteristics are shown in table I. There were 56 (61.5%) men and 45 (49.5%) women, and the mean ± SD age was 48.9 ±15.9 years (range: 18-78 years). Sixty-nine (75.8%) patients had DU, 18 (19.7%) had GU, and four (4.3%) had both duodenal and gastric ulcers. Hemoglobin concentration ranged from 3.9 to 14.8g/dL (mean ± SD: 8.8±3.7g/dL). Melena was the most frequent presentation (72.5%). Blood in the stomach (fresh blood or „coffee ground" material) was present in 59 (64.8%) patients.

Sixty-two patients (68.1%) with bleeding PU were diagnosed by RUT as *H. pylori* positive, while 81 (89.0%) patients were found to be positive by histology, the difference being statistically significant (p=0.0048 95%CI) (table II).

Among the 29 *H. pylori*-negative patients found by RUT, 16 (55.1%) were found to be *H. pylori* positive by histology. All patients with *H. pylori* – positive by RUT were also found to be *H. pylori* positive by histology.

Sixty-two patients (68.1%) were *H. pylori* positive and 10 patients (11.0%) were *H. pylori* negative by both methods. The sensitivity and specificity of RUT were 76.54% and 100% respectively.

The results of both RUT and histology did

TABLE I

Base-line characteristics of patients with bleeding peptic ulcer

Sex	male: female	56:45
Age	years	18-78
	mean ±SD (years)	48.9±15.9
Ulcer site	Gastric	18 (19.7%)
	Duodenal	69 (75.8%)
	Gastric+duodenal	4 (5.7%)
Presenting symptoms and signs	Hematemesis	9 (9.9%)
	Hematemesis + melena	16 (17.5%)
	Melena	66 (72.5%)
Presence of blood in stomach		59 (64.8%)
	fresh blood	24 (40.8%)
	„Coffee ground"	35 (59.3%)
Hemoglobin	range g/dL	3.9–14.8
	mean: SD±g/dL	8.8±3.7

TABLE II

***Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer using rapid urease test and histology**

	Rapid urease test (n=91)	**Histology (n=91)**	**p**
H. pylori-positive	62 (68.1%)	81 (89.0%)	0.004878
H. pylori-negative	29 (31.8%)	10 (11.0%)	

TABLE III

Results of the rapid urease test and histology regarding the presence of blood in the stomach

	Blood (n=59)	No blood (n=32)	p
RUT-positive	39 (66.1%)	23 (71.9%)	0.00195
Histology-positive	53 (89.9%)	28 (87.5%)	0.21395 NS

TABLE IV

Prevalence of *Helicobacter pylori* in bleeding duodenal and gastric ulcers

	Duodenal ulcer (n=69)	Gastric ulcer (n=18)	p
RUT-positive	49 (71.1%)	10 (55.6%)	0.0046
Histology-positive	63 (91.3%)	14 (77.8%)	0.2888 NS

not differ significantly regarding the presence or absence of blood in the stomach (table III).

Regarding the ulcer site, *H. pylori* infection diagnosed by both rut and histology was significantly higher in DU (table IV); RUT was *H. pylori* positive in three out of four patients with both duodenal and gastric ulcers, while all four patients were found positive by histology.

DISCUSSION

H. pylori infection is a major cause of PU, more than 90% of DU and 70% of GU being caused by this infection) (17). Hemorrhage is a relatively frequent complication of PU, approximately 15% of patients having a bleeding episode, which remains a serious medical condition with high mortality despite modern therapeutic modalities (1,2). Patients are more likely to bleed from DU than from GU (1). *H. pylori* eradication therapy has been shown to decrease the rate of peptic ulcer disease (3), and it is more effective than anti-secretory non-eradicating treatment in preventing recurrent bleeding from PU (4,5). A meta-analysis comparing the effect of *H. pylori* eradication versus maintenance anti-secretory therapy in the prevention of recurrent bleeding from PU (18) showed that recurrent bleeding occurred in 3.9% of the patients who received eradication therapy and in 12.6% of those receiving anti-secretory treatment. Therefore, all patients with bleeding PU should be tested for *H. pylori* with the aim to initiate eradication therapy as soon as possible in those infected (5).

There is no consensus in the literature regarding the real prevalence of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU; some authors (19) have reported high prevalence of infection, similar to that in non-bleeding PU, while others have found a significant lower prevalence of *H. pylori* infection in bleeding PU patients than in those without bleeding (1,10,11,20,21,22,23).

The methods for the diagnosis of *H. pylori* infection are classically divided into two groups (1): 1) invasive, based on the demonstration of the organism from gastric biopsy samples taken during endoscopic examination (RUT, histology, culture); 2) non-invasive (^{13}C-ureea breath test, serology, stool antigen test), which require samples of exhaled air or serum, or detection of *H. pylori* stool antigens.

The results of different both invasive and non-invasive tests for *H. pylori* diagnosis in patients with bleeding PU are heterogeneous and even conflicting (1,8,9,10). As most patients with bleeding PU undergo emergency endoscopic examination, endoscopic-based methods (RUT, histology) for the diagnosis of *H. pylori* infection are easy to perform. Several studies have found that both RUT and histology had a low sensitivity in patients with bleeding PU (9,11,20, 24,25,26,27,28,29,30,31).

The explanation of the low sensitivity of RUT and histology is unclear, although

several hypotheses have been forward: 1) presence of blood on the biopsy specimen could change the pH and, consequently, decreases the sensivitivity of the test (31); however, some studies have shown that presence of blood in the stomach during endosocpic examination does not influence the result of RUT (25, 32,33,34); 2) large volume nasogastric lavage for bleeding PU prior to emergency endosocpic examination may temporary remove the bacteria (35); 3) presence of anti-*H.pylori* antibody in the blood and/or serum inhibitors (i.e., enzyme, electrolytes) may inhibit the production of urease by *H. pylori* or suppress the urease activity of *H. pylori* (36); 4) technical faults, such as insufficient number and/or good quality biopsies (37) - when only one biopsy from the antrum is usually obtained and it is known that distribution of *H. pylori* in the stomach is patchy (38); even more, presence of blood in the stomach increases gastric pH and may induce *H. pylori* migration to the corpus - fundus and the decrease of bacterial density in the antrum (37).

RUT is usually performed as the first endoscopic test to diagnose *H. pylori* infection because of its simplicity, rapidity, and low cost. However, several studies have reported that RUT was not a sensitive test in patients with bleeding PU (9,11,15,25,29, 31,39). A recent meta-analysis (24) of diagnostic accuracy of the different tests to detect *H. pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding has shown the RUT to have sensitivities ranging between 0.41 and 0.94 (a pooled sensitivity of only 0.67), and specificity between 0.78 and 1.00 (a pooled specificity of 0.93). It has been shown that RUT has given a high number of false-negative results and, consequently, a negative test is unreliable for exclusion of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU (9,11,13,22,25,26,27,28,29,30,40,41).

Our results demonstrate that RUT has a low sensitivity compared with histology in diagnosing *H. pylori* infection in patients with bleeding PU, and are in accordance with most published studies on this subject (9,11,15,25,29,31,39). As the presence of blood in the stomach has no significant influence on the test results, we do not have an explanation for the low sensitivity of RUT. However, our study showed a very high specificity of RUT, all our patients with bleeding PU having a positive RUT test also had a positive result by histology; consequently, it means that if RUT is positive, there is no need for histology and, perhaps, for any other additional diagnostic tests to confirm *H. pylori* infection in patients with bleeding PU (24,41). As most of the patients with bleeding PU will undergo emergency endoscopic examination, RUT should be used as the first choice test for *H. pylori* diagnosis in such patients due to its high specificity and advantages over other diagnostic methods: easier to perform, faster and less expensive (41). However, additional biopsies both from antrum and corpus of the stomach should be taken and proceeded with histological examination when RUT is negative.

The accuracy of histology for the diagnosis of *H. pylori* infection in bleeding PU varies according with a recent meta-analysis (24) with sensitivities ranging between 0.33 and 0.98 (pooled sensitivity of 0.70), and specificities between 0.45 and 1.00 (pooled specificity of 0.90), and suggested that histology was an unreliable test for exclusion of *H. pylori* infection in these patients. There have been published controversial results regarding accuracy of histology for the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU; some authors have reported a high sensitivity of histology (11,19,24,40) with figures of 100% in some cases (42), while others found the sensitivity of histology very low (9). In some studies, histology and RUT have similarly low diagnostic accuracy, in others histology

was more sensitive than RUT in diagnosing *H. pylori* infection in patients with bleeding PU. Tu et al (29) found serology more accurate than histology, and Gisbert et al (45) found ^{13}C-ureea breath test having similar diagnostic accuracy with histology in patients with bleeding PU. The performance of histology in patients with bleeding PU is not as good as in nonbleeders (46). The controversial results regarding accuracy of histology in patients with bleeding PU may be explained by the site and number of gastric biopsies as distribution of *H. pylori* in the stomach is patchy; however, in patients with bleeding PU there may be situations when the optimal number of biopsies could not be obtained (patient too sick, therapeutic interventions, etc.).

Our study clearly showed that histology should be performed in all patients with bleeding PU in whom RUT was negative. It is known that prevalence of *H. pylori* infection in GU is much lower than in DU (47). Several studies have reported a prevalence of *H. pylori* infection in bleeding DU considerably higher (range 76%-100%) than in bleeding GU (range 51%-81%) (6,48,49, 50,51). Our study confirmed the high frequency of *H. pylori* infection in patients with bleeding DU, and this finding may be explained by the high prevalence of the infection in our geographical area.

CONCLUSION

RUT and histology are the most commonly available and frequently used tests for diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU undergoing an emergency endoscopy. RUT has a high number of false-negative results and thus it is unreliable for detection of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU; however, despite its low sensitivity RUT is faster, easier to perform, and less expensive than other diagnostic methods for the diagnosis of *H. pylori* infection, and in addition has a high specificity which requires when positive no need for any other additional diagnostic tests to confirm *H. pylori* infection in such patients. Therefore, RUT should be used as the first choice test for the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding PU who undergo emergency endoscopy. However, during endoscopic examination, additional biopsies both from antrum and gastric corpus should be taken and proceeded with histological examination when RUT is negative.

REFERENCES

1. Vaira D, Menegatti M, Miglioli M. What is the role of *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease? *Gastroenterol* 1997; 113: S78-S84.
2. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-321.
3. Graham DY, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-708.
4. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated peptic ulcer disease. *Am J Med* 1996; 100: 52S-59S.
5. Gisbert J, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz J. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004062.
6. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgios A, Rallis E, Giannikos N. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 1-4.
7. Santander C, Gravolos RG, Gomez-Cedenilia A, Canteo J, Pajares JM. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance antisecretory treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1549-1552.
8. Wong RM, Ota S, Bamba H et al. Accuracy of endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* in patients with hemorrhagic peptic ulcers. *Dig Endo* 2003; 15: 25-29.
9. Colin R, Czernichow P, Baty V et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 31-35.
10. Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol* 2006; 41: 41-46.
11. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1166-1170.
12. Pilotto A, Leandro G, Di Mario F, Franceshi M, Bozzola L, Valerio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 586-591.
13. Schilling S, Demel A, Nuesse T, Riemann JF. Diagnostic accuracy of rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with acute duodenal or gastric ulcer bleeding: a prospective evaluation on 96 patients (abstract). *Gastroenterol* 2001; 120 (Suppl 1): A99.
14. Lai KC, Hui WM, Lam SK. Bleeding ulcers have high false negative rates for antral, *Helicobacter pylori* when tested with urease test. *Gastroenterol* 1996; 110: A85.
15. Hosking SW, Yung MY, Chung SC, Li AKC. Different prevalence of *Helicobacter pylori* in bleeding and nonbleeding ulcers (abstract). *Gastroenterol* 1992; 102: A85.
16. Henriksson AE, Edman AC, Nilsson I, Bergqvist D, Wadstrom T. *Helicobacter pylori* and the relation to other risk factors in patients with acute bleeding peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1030-1033.
17. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S116-128.
18. Khorrami S, Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, Pajaras JM. *Helicobacter pylori* eradication and prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: a meta-analysis. *Gut* 2001; 49 (Suppl 2): A61.
19. Gisbert JP, Boixeda D, Aller R et al. *Helicobacter pylori* y hemorragia digestiva por úlcera duodenal. Prevalencia de la infección, eficacia de tres terapia triples y papel de la erradicación en la prevención de la recidiva hemorrágica. *Med Clin (barc)* 1999; 112: 161-165.
20. Neil GA and the *ad hoc* Committee on FDA-Related Matters. Do ulcers burn out or burn on? Managing duodenal ulcer diathesis in the *Helicobacter pylori* era. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 387-393.
21. Sondergard L, Lassen A, Schaffalitzky de Muckadell OB. Prevalence of *Helicobacter pylori* and ASA/NSAID use in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 1996; 39 (Suppl 2): 28.
22. Griño P, Pascual S, Such A et al. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2001; 12: 1254-1258.
23. al Assi MT, Genta RM, Karttunen TJ, Graham DY. Ulcer site and complications: relation to *Helicobacter pylori* infection and NSAID use. *Endoscopy* 1996; 28: 229-233.
24. Gisbert JP, Abraira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 10: 848-862.
25. Archimandritis A, Tzivras M, Sougioultzis S et al. Rapid urease test is less sensitive than histology in diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 369-373.
26. Chung IK, Hong SJ, Kim EJ et al. What is the best method to diagnose *Helicobacter* infection in bleeding peptic ulcers? A prospective trial. *Korean J Intern Med* 2001; 16: 147-152.
27. Liao CC, Lee CL, Lai YC et al. Accuracy of three diagnostic tests used alone and in combination for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastric ulcers. *Chin Med J* 2003; 116: 1821-1826.
28. Peitz U, Leodolter A, Wex T et al. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol* 2004; 42: 141-146.
29. Tu TC, Lee CL, Wu CH et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 302-306.

30. Wildner-Christensen M, Lassen AT, Lindebjerg J, Schaffalityky dc Muckadell OB. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients evaluation of urea based tests. *Digestion* 2002; 66: 9-13.
31. Leung WK, Sung JJ, Siu KL, Chan FK, Ling TK, Cheng AF. False-negative biopsy urease test in bleeding ulcers caused by the buffering effects of blood. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1914-1918.
32. Lee JM, Breslin NP, Gopaul M et al. The effects of blood on rapid urease testing for *Helicobacter pylori* in mucosal biopsies from the gastric antrum. *Ir J Med Sci* 2000; 169: 60-62.
33. Perry M, Vakil N, Cutler AF. Admixture with whole blood does not explain false-negative urease tests. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 64-65.
34. Laine L, Sidhom O, Emami S et al. Effect of blood on rapid urease testing of gastric mucosal biopsy specimens. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 141-143.
35. Fantry GT, Rosenstein AH, James SP. Confounding factors in the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1421-1422.
36. Houghton J, Ramamoorthy R, Pandya H et al. Human-plasma is directly bacteriocidal against *Helicobacter pylori* in vitro, potentially explaining the decreased detection of *Helicobacter pylori* during acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 11-16.
37. Laine L, Chun D, Stein C et al. The influence of size or number of biopsies on rapid urease test results: A prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 49-53.
38. *** Technical Annex. Test used to assess *Helicobacter pylori* infection. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41 (suppl 2): S10-19.
39. Hawkey GM, Everitt S, Pearson GM, Stack WA, Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori* as independent risk factors for peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol* 1997; 112: A144.
40. Chang HL, Wu JC, Chan FK et al. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding?. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 141-143.
41. Zagari RM, Bazzoli F. *Helicobacter pylori* testing in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 215-216.
42. Hayat M, Duffet S, O'Mahony S et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in acute upper gastrointestinal haemorrhage; what is the best diagnostic test? (Abstract). *Gastroenterol* 2000; 118: A1245.
43. Castro Fernandez M, Sanchez Munoz D, Garcia Diaz E et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding duodenal ulcer disease: Rapid urease test and histology. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 599-602.
44. Pascual S, Grino P, Casellas JA et al. Etiology of upper gastrointestinal bleeding of peptic origin: Role of *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 630-634.
45. Gisbert JP, Gonzalez L, de Pedro A et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: Prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 717-724.
46. Fallone CA. Detection of *Helicobacter pylori* in the setting of acute upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 6-8.
47. Borody TJ, Brandl S, Andrews P, Jankiewicz E, Ostapowiez N. *Helicobacter pylori* negative gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1403-1406.
48. Jaspersen D; Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 5-7.
49. Santolaria S, Lanas A, Benito R, Perez-Aisa M, Montoro M, Sainz R. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1511-1518.
50. Wu CY, Poon SK, Chen GH, Chang CS, Yeh HZ. Interaction between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 234-237.
51. Soplepmann J, Peetsalu A, Peetsalu M, Tein A, Juhola M. Peptic ulcer haemorrhage in Tartu Country, Estonia: epidemiology and mortality risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1195-1200.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

DIFICULTAŢI DE DIAGNOSTIC ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ LA COPIL

Nicoleta Brînză[1], Tr. Mihăescu[2]
1 Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Pneumologie

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN (Abstract): Pulmonary tuberculosis in children remains an important cause of morbidity and mortality around the world. Aim: To evaluate the difficulty of diagnosis and the epidemiological, clinical, radiological and bacteriological features of pulmonary tuberculosis in children. **Material and method**: We analyzed in a descriptive and retrospective study, 254 children with pulmonary tuberculosis hospitalized in Pulmonary Pediatric Department of Iaşi during Jan 2000 - Dec 2005. The surveyed parameters include: the history of TB contact and BCG vaccination, the social condition, the nutrition status, the size of PPD induration, the clinical aspects, the microbiological results, chest X-ray, Quantiferon test. **Results**: Of the total number of cases: 65.4% had poor social conditions, 72.8% cases with TB contact, almost all patients with malnutrition I, 53.5% cases with BCG scar = 3 mm, 58.35% children with positive tuberculine skin test, 61.8% cases with acute onset, 24.8% with microbiological confirmation, 63.8% with hilar involvement, 18 cases with positive Quantiferon test. **Conclusions**: 1. The early diagnosis of pulmonary tuberculosis in children is often difficult. 2. Pulmonary tuberculosis in children must be a priority of the public health programs for extending the area of diagnostic methods. **Key words**: PULMONARY TUBERCULOSIS, EARLY DIAGNOSIS, CHILDREN

Tuberculoza pulmonară continuă să fie o importantă cauză de morbiditate şi de mortalitate pentru copil oriunde în lume. Scopul acestui studiu este de a evidenţia dificultăţile de diagnostic în tuberculoza pulmonară la copil şi de a contura particularităţile epidemiologice, clinice, radiologice, bacteriologice ale tuberculozei pulmonare la copil

MATERIAL ŞI METODE

Am realizat un studiu descriptiv şi retrospectiv pe un număr de 254 de copii cu vârsta medie de 6,99 ani, trataţi în perioada ianuarie 2000 - decembrie 2005 pentru tuberculoză pulmonară, în serviciul de ftiziopediatrie a Spitalului Clinic de Pneumologie Iaşi. Din analiza foilor de observaţie am selectat următorii parametri: contextul de tuberculoză, condiţiile de viaţă, starea de nutriţie, valoarea cicatricei vaccinale BCG, valoarea IDR la tuberculină, aspecte clinice, formele radiologice de tuberculoză pulmonară, rezultatele examenului bacteriologic, testul Quantiferon. Datele rezultate din studiu au fost prelucrate cu ajutorul programelor de statistică medicală EPI INFO - versiunea 6 şi Excel XP.

REZULTATE

Proporţia cea mai mare a cazurilor a fost reprezentată de grupa de vârstă 11-14 ani, însă proporţia cazurilor sub 4 ani şi la grupa de vârstă 11-14 ani reprezintă 63,8%.

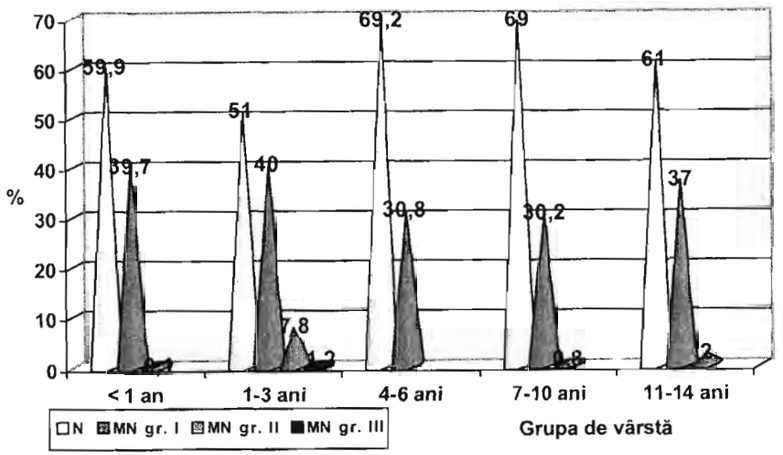


Fig. 1. Distribuţia cazurilor după starea de nutriţie

În 65,4% din cazuri au fost declarate condiţii sociale precare. Clasificarea copiilor cu tuberculoză pulmonară pe grade de malnutriţie în funcţie de încadrarea greutăţii şi taliei acestora în limitele mediei ± 1, 2 sau 3 abateri standard evidenţiază faptul că marea majoritate a copiilor dizarmonici, la toate grupele de vârstă sunt cu malnutriţie gr. I (MN) (fig. 1).

În 72,8% de cazuri a fost prezent contextul epidemiologic de tuberculoză, 66,5% din copii provenind din familii în care existau una sau mai multe persoane cu tuberculoză pulmonară activă. Statusul postvaccinal BCG a fost apreciat la toate cazurile, notând ca semnificativ un diametru al cicatricei BCG ≥ 3mm (53,5%) şi nesemnificativ un diametru < 3 mm (46,5%). Un procent de 58,35% din numărul total de cazuri a fost încadrat ca hiperergie tuberculinică şi anume cazurile cu IDR cu 2 u PPD = 15 mm, (indiferent de valoarea cicatricei vaccinale sau absenţa factorilor de risc asociaţi), pragul pozitivităţii IDR la tuberculină scăzând la 10 mm pentru copiii sub 4 ani (conform recomandărilor American Academy of Paediatrics) şi la cei cu cicatricea vaccinală BCG < 3 mm (care se asociază semnificativ statistic cu IDR la tuberculină mai mare sau egal cu 10 mm) şi la 5

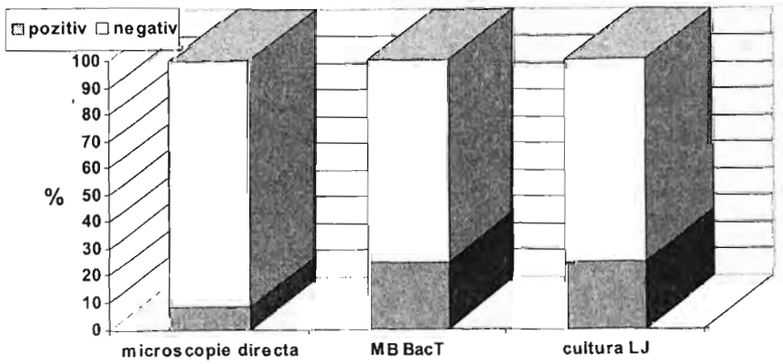


Fig. 2. Proporţia răspunsurilor pozitive ale examenului bacteriologic

mm pentru cazurile cu infecţie HIV/SIDA. Din numărul total de cazuri: 49,2% reprezintă copiii cu hiperergie fără afecţiuni asociate, indiferent de valoarea cicatricei vaccinale BCG, 7,9% sunt copiii cu hiperergie cu vârsta sub 4 ani şi cicatrice vaccinală sub 3 mm, iar 1,2% copii cu hiperergie şi cu infecţie HIV/SIDA, iar 41% au fost considerate cazuri cu IDR negativ la tuberculină. În studiul efectuat am remarcat că 61,8% din cazuri au avut un debut acut, iar 38,2% un debut insidios. Cele mai frecvente simptome prezentate au fost: tuse 80% , febră prelungită 75%, transpiraţii nocturne 64%, scădere ponderală 60%, dispnee 40%, hemoptizie 15%. Examenul fizic a fost normal în 37,4% din cazuri, iar în 62,6% a fost patologic (raluri sibilante, subcrepitante, murmur vezicular abolit, matitate toracică, eritem nodos, abces subcutanat etc.). Un procent de 61,4% de cazuri au primit în prealabil tratament cu antibiotice.

Toate cazurile au beneficiat de examen bacteriologic pentru BK, examen direct, cultură pe mediul MB BacT şi mediul Löwenstein Jensen (din spălătură gastrică sau spută). Rezultate bacteriologice pozitive au fost prezente doar în 8,3% din cazuri în microscopie directă, în 24,4% din cazuri pe mediul MB BacT şi în 24,8% din cazuri pe mediul Löwenstein Jensen (fig. 2). Antibiograma a fost efectuată la toate cazurile cu confirmare bacteriologică (63 cazuri) şi a evidenţiat rezistenţă la H şi R în 3 cazuri (4,7%).

Analizând din punct de vedere statistic examenele bacteriologice faţă de debutul acut sau insidios am constatat că microscopia directă pozitivă, MB BacT pozitiv şi cultura pozitivă pe mediul Löwenstein Jensen sunt asociate semnificativ cu debutul acut (fig. 3). Cazurile de tuberculoză cu debut acut vor avea cu probabilitate de 96% confirmare bacteriologică.

În ceea ce priveşte aspectele radiologice pe care le-au prezentat cazurile studiate, s-a observat că aspectul cel mai frecvent întâlnit a fost de adenopatie hilară şi paratraheală (63,8%), urmat de revărsat pleural în 13%, complexul primar în 5,5%, bronhopneumonie în 4,3%, infiltrate în 4,3%, pneumonie în 3,9%, cavernă în 2,8%, atelectazie în 1,6% şi miliară în 0,8% din cazuri. Din punct de vedere statistic nu s-au evidenţiat diferenţe semnificative între formele radiologice şi confirmarea bacteriologică ($\chi^2 = 7,45$; GL = 4; p = 0,11), deci orice aspect radiologic se poate asocia cu rezultate bacteriologice pozitive. Complexul primar şi pneumonia TBC au fost mai frecvente la grupa de vârstă 1-3 ani (50% respectiv 60%) iar pleurezia şi bronhopneumonia TBC (78,9% respectiv 54,5%)

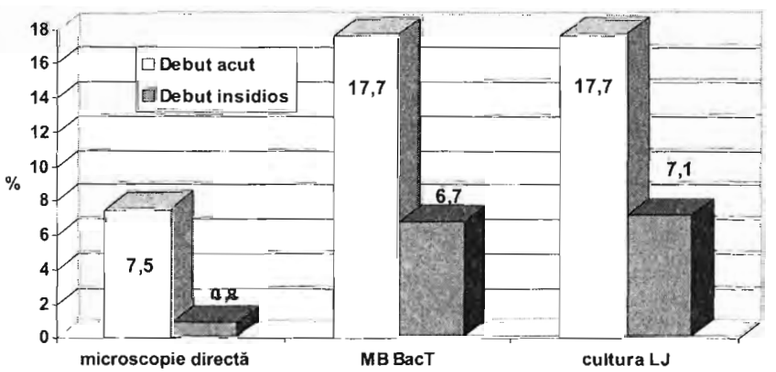


Fig. 3. Distribuţia cazurilor tuberculoză pulmonară în raport cu examenele bacteriologice

la grupa de vârstă 11-14 ani. La cele 27 cazuri cu tuberculoză şi infecţie HIV/SIDA s-a observat cel mai frecvent aspectul de adenopatie hilară izolată (57%), fiind urmat de bronhopneumonie (18%), apoi de pneumonie sau cavernă (7%%).

Testul Quantiferon fost efectuat la 22 copii din lotul investigat (8,7%) şi a prezentat rezultate pozitive la 18 cazuri (7,1%), negative la 3 cazuri (1,2%), iar 1 rezultat (0,4%) a fost nedefinit; s-a stabilit ca nu există corelaţii semnificative statistic între testul quantiferon si cicatricea vaccinală BCG (χ^2 = 1,21; GL = 1; p = 0,27), hiperergia tuberculinică (χ^2 = 0,17; GL = 1; p = 0,68), contextul de tuberculoză (χ^2 = 2,49; GL = 1; p = 0,11) sau cu bolile asociate (χ^2 = 0,51; GL = 1; p = 0,48).

DISCUŢII

Din cazurile studiate 63,8% sunt reprezentate de cele cu vârstă sub 4 ani şi cele din grupa 11-14 ani, fiind grupe cu risc crescut pentru formele grave de tuberculoză şi cu particularităţi ale formelor radioclinice de tuberculoză pe care le dezvoltă.

Cei mai multi copii prezintă condiţii sociale precare (65,4%) acestea însemnând: locuinţe necorespunzătoare (insalubre), familii cu venituri scăzute şi cu aglomeraţie de persoane într-un spaţiu mic, condiţii de promiscuitate, părinţi cu grad scăzut de pregătire (mai ales mame), părinţi fără ocupaţie, alcoolici, copii abandonaţi, copii instituţionalizaţi, subalimentaţie. Marea majoritate a cazurilor se situează în categoria de malnutriţie grad I, grupa 1-3 ani fiind singura grupă de vârstă la care se înregistrează 1,2% cazuri de malnutriţie gr III. În ciuda faptului că toţi copiii au fost vaccinaţi BCG la naştere, cicatricea vaccinală BCG ≥ 3mm fost prezentă doar în 53,5% din cazuri. Contextul epidemiologic de tuberculoză, a fost prezent în 72,8% iar dintre aceştia la cei mai mulţi a fost prezent contextul intrafamilial de tuberculoză (66,5%). Frecvenţa hiperergiei tuberculinice reprezintă 58,35%, iar cei mai mulţi copii prezintă IDR cu 2 u PPD ≥ 15 mm (49,2%). Cele mai frecvente simptome prezentate au fost: tusea, febră prelungită, transpiraţii nocturne, scădere ponderală, iar în 62,6% examenul fizic a fost patologic ceea ce a creat dificultăţi de diagnostic, deoarece debutul acut şi semnele nespecifice de boală evocau infecţii respiratorii acute, în 61,4% din cazuri fiind necesar tratamentul cu antibiotice, concordant cu datele din literatură (1). Rezultatele bacteriologice pozitive au fost prezente doar în 8,3% din cazuri în microscopie directă, în 24,4% din cazuri pe mediul MB BacT şi în 24,8% din cazuri pe mediul Löwenstein Jensen, fapt ce confirmă raritatea cazurilor cu examen bacteriologic pozitiv semnalată în literatură (2). Cazurile de tuberculoză pulmonară cu debut acut au o probabilitate foarte mare de confirmare bacteriologică (96%). În acest studiu, aspectul cel mai frecvent întâlnit a fost de adenopatie hilară şi paratraheală (63,8%), urmat de revărsat pleural în 13%, complexul primar în 5,5%, bronhopneumonie în 4,3% şi infiltrate în 4,3%. S-a constatat că orice aspect radiologic se poate asocia cu rezultate bacteriologice pozitive. Analizând distribuţia aspectelor radiologice pe grupe de vârstă observăm că: sub vârsta de 4 ani aspectele radiologice cele mai frecvente sunt complexul primar şi pneumonia tuberculoasă, iar bronhopneumonia şi pleurezia sunt cel mai frecvente la grupa de vârstă 11-14 ani. Testul Quantiferon pozitiv în 18 cazuri, nu se corelează statistic cu: dimensiunea cicatricei vaccinale BCG, hiperergia tuberculinică, contextul de tuberculoză, bolile asociate, ceea ce înseamnă că este un test mai sensibil decât testarea tubertculinică, pentru identificarea infecţiei tuberculoase. Totuşi, rezultatele testului Quantiferon nu pot fi extrapolate întregului lot deoarece a fost efectuat doar în 8,7% din cazuri, iar în

literatura medicală de specialitate se menţionează faptul că acest test nu a fost încă validat pentru copii sub 17 ani (3). În ciuda eforturilor efectuate pentru depistarea precoce a tuberculozei, tuberculoza pulmonară a copilului nu beneficiază până la ora actuală de o strategie de diagnostic pozitiv validată la nivel naţional, care să fie adaptată nivelului actual de dotare (4,5).

CONCLUZII

Diagnosticul precoce de tuberculoză pulmonară la copil este dificil deoarece: în cele mai multe cazuri debutul este acut necesitând tratament cu antibiotice, vaccinarea BCG produce interferenţa hiperergiei tuberculinice, existenţa subiectivismului în citirea şi interpretarea intradermoreacţiei la tuberculină, aspectele radiologice sunt variate şi nespecifice, iar examenul bacteriologic are o rată de pozitivitate scăzută, atât pentru examenul direct cât şi pentru cultura.

Tuberculoza pulmonară la copil trebuie să constituie o prioritate a programelor de sănătate publică pentru lărgirea ariei de investigaţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Marais BJ. Intrathoracic tuberculosis in children. Archives of Disease in Childhood - Education and Practice 2006; 91.
2. Gaudelus J. Tuberculose de l'enfant. *Rev Prat* 2002; 52: 2133-2138.
3. *** Pediatric Tuberculosis Collaborative Group: Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (4): 1175-1201.
4. Kabra SK. Some current concepts on childhood tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120 (4): 387-397.
5. Smith KC. Tuberculosis in children. *Curr Probl Pediatr* 2001; 31: 5-30.

NOUTĂŢI

DIABETUL MATERN ŞI RINICHIUL BEBELUŞULUI

Există multe studii care se focalizează pe efectele statusului nutriţional din timpul vieţii intrauterine, dar puţine se adresează impactului diabetului matern asupra funcţiei şi morfologiei renale a bebeluşului. În prezent, asemenea studii privind morfo-funcţionalitatea renală la produşii de concepţie din mame diabetice se realizează la şobolani. Diabetul este indus la femela de şobolan prin injectarea unei singure doze de streptozotocyn (STZ), 10 zile înainte de împerechere. După înţărcare, puiul (DO) a avut acces liber la mâncare şi apă. A fost măsurată tensiunea arterială, prin metoda pletismografică, începând cu vârsta de 2 luni. Funcţia renală a fost evaluată la 2 şi 3 luni vârstă în grupul DO şi în grupul de control (C). analiza morfologiei renale s-a efectuat la nou născuţi şi la puii de 1, 2 şi 3 lni, în ambele grupuri de studiu. Deşi numărul nefronilor nu a fost modificat la grupul DO, hipertrofia glomerulară a fost observată începând cu vârsta de 2 luni. La aceeaşi vârstă, rata filtrării glomerulare a fost semnificativ redusă în grupul DO, iar tensiunea arterială a fost semnificativ crescută, comparativ cu grupul C. Testul de toleranţă la glucoză la grupul DO a arătat profiluri diferite faţă de grupul C. Datele de până în prezent sugerează că expunerea la diabet din perioada intrauterină poate fi o cauză importantă a afectării funcţiei renale precum şi de apariţie a HTA la puii de şobolan, fără modificări în ceea ce priveşte numărul nefronilor (Magaton A, Zaladek Gil F, Casarini DE. Maternal diabetes mellitus - early consequences for the offspring , 2007; 1: 37-43).

Mihaela Munteanu

STUDIUL ETIOLOGIEI ŞI CARACTERISTICILOR HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE LA COPIL

Cristina Gavrilovici[1], L.V. Boiculese[2], O. Brumariu[1], AG. Dimitriu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica a IV-a Pediatrie
2 Disciplina Informatică Medicală şi Biostatistică
3 Clinica a I-a Pediatrie

ETIOLOGY AND BLOOD PRESSURE PATTERNS IN SECONDARY HYPERTENSION IN CHILDREN (Abstract): Most studies regarding the etiology of hypertension in children have found a frequency of secondary hypertension 4 to 9 times greater the than in adults (70-90% vs. 10%), with a probability of identifying an underlying disease inversely related with the age and directly related with the severity of hypertension. **Material and method**: The purpose of this study is to establish the causes and the patterns of hypertension in a group of 256 children, admitted during a five-year period in the Children's Hospital "Sf. Maria" Iaşi, Romania. **Results**: The frequency of secondary hypertension is 4 times greater than essential hypertension. The most frequent causes of secondary hypertension are renal parenchimal disease (83.2%) and cardiovascular disease (coarctation of the aorta) (11.4%); less frequent have been diagnosed neurologic (1%) and endocrinologic diseases (1.5%). Most of the assessed cases (referred to our hospital for different other reasons) have been found with stage 1 and 2 of hypertension right from the moment of admission (88.3%). We established a statistically significant relationship between the severity of hypertension and the secondary type of hypertension, meaning: the higher the blood pressure (BP) - the higher chances of diagnosing an underlying cause of hypertension. Among the secondary causes, the renal or non-renal etiology did not significantly influence the BP values at the moment of admission. Among the different histological types of chronic glomerulonephritis, focal segmental glomerulosclerosis presented with a significant higher BP comparing with the other types. **Conclusion**: the frequency of hypertension increased with age: 92.6% of essential hypertension cases belong to age 11-18, 59.2% of renal hypertension cases belong to age 11-18. The exception came from cardiovascular hypertension, which fit into age group 0-6 year old ($p < 0.05\%$). The gender had no significant influence of the etiology of hypertension. **Key words**: SECONDARY HYPERTENSION, HYPERTENSION ETIOLOGY, BLOOD PRESSURE

Hipertensiunea arterială (HTA) este o entitate clinică importantă în practica pediatrică, deoarece ridică probleme complexe legate de diagnostic si tratament, determinate cu precădere de particularităţile de creştere şi dezvoltare ale copilului (1,2,3). În ultimii ani a sporit interesul faţă de domeniul HTA la copil (4,5,6) şi aceasta se datorează în special acumulării de date potrivit cărora HTA esenţială a adultului îşi are originea în copilărie (7,8). În România s-au efectuat şi publicat puţine cercetări privind HTA la copil (9,10,11) iar studiile etiopatogenice mai recente, cu mijloace de investigaţie mai performante decât acum 1-2 decenii, sunt şi mai rare. Majoritatea studiilor privind etiologia HTA arteriale la copil arată că frecvenţa HTA secundare este

de 4-9 ori mai mare decât la adult (70-95% vs. 10%) (12,13,14), etiologiile sunt diverse şi că probabilitatea de identificare a unei cauze decelabile a HTA la copil este în relaţie inversă cu vârsta şi direct legată de gradul creşterii tensionale (5). De aceea scopul acestui studiu este determinarea etiologiei şi caracteristicilor HTA la copiii internaţi într-o perioadă de cinci ani, în clinicile de nefrologie şi cardiologie pediatrică Iaşi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am luat în studiu toate cazurile de HTA internate în perioada 1998 - 2003 în clinicile de Nefrologie şi Cardiologie pediatrică ale Spitalului de copii „Sf. Maria" Iaşi, provenite din judeţele Moldovei. Acestea au fost selectate, din ansamblul copiilor internaţi, după măsurarea TA prin tehnica standard, adaptată dimensiunilor antropometrice ale copilului, pe baza următorului criteriu: existenţa a trei valori tensionale, înregistrate în dinamică, în trei momente diferite, care să depăşească percentilul 95 pentru talie, vârstă şi sex, (utilizând nomogramele propuse în ultimul raport a Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent; USA - 2004) (4). Pe baza aceluiaşi raport, am clasificat valorile tensionale în:

- normale - dacă tensiunea arterială sistolică (TAS) sau tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt inferioare percentilului 90 (pentru talie, vârstă, sex);
- prehipertensiune - dacă TAS/TAD se încadrează în percentilii 90-95, sau dacă valorile depăşesc 120/80, chiar dacă sunt inferioare percentilului 90;
- stadiul 1 de HTA, dacă valorile se încadrează în percentilii 95-99 + 5 mm Hg;
- stadiul 2 de HTA, dacă valorile depăşesc percentilul 99 + 5 mmHg.

Diagnosticul bolii de bază s-a pus pe criteriile specifice de diagnostic ale respectivei entităţi patologice, identificate prin anamneză, examen fizic şi explorări paraclinice. Deşi lucrarea este strict focalizată pe HTA secundară la copil, înregistrarea unor cazuri de HTA esenţială a avut un rol strict comparativ în ceea ce priveşte caracteristicile valorilor tensionale

În analiza rezultatelor obţinute pe lotul de copii cu HTA am urmărit:

1. descrierea spectrului etiologic al HTA la lotul studiat.
2. gradul severităţii HTA (TA normală, prehipertensiune, HTA stadiul 1, HTA stadiul 2) la debut (convenţional considerat a fi „momentul diagnosticului", fiind în imposibilitatea practică de a depista debutul real al HTA la copil) şi legătura între etiologia şi valorile HTA, urmărind dacă severitatea HTA este dependentă de natura bolii de bază.
3. repartiţia pe vârste a lotului la debut, pentru a decela dacă debutul HTA la anumite vârste se realizează prin valori foarte mari (stadiul 2) sau moderate (stadiul 1). De asemeni am urmărit şi legătura între diversele grupe de vârstă şi gradul severităţii HTA la debut, stabilind astfel dacă anumite boli generatoare sau asociate cu HTA au un maxim de dezvoltare la anumite vârste.
4. repartiţia pe sexe a lotului la debut precum şi legătura între sex şi boala generatoare de HTA pentru a urmări dacă HTA din anumite boli apare cu predilecţie la unul din cele două sexe. De asemeni am urmărit legătura între sex şi severitatea HTA pentru a decela dacă debutul HTA este mai sever la unul din cele două sexe.

Cazurile de HTA secundară au fost subclasificate pe grupe mari etiologice (folosind clasificările internaţionale ale HTA la copil) (15): cauze renale (renoparenchimatoase şi renovasculare), cardiovasculare, endocrine, neurologice, tumorale. Dintre cauzele renale, glomerulonefritele (GNF) primare au fost clasificate pe baze histopatologice în trei grupuri principale: GNF cu

leziuni glomerulare minime sau absente (în microscopia optică), GNF cu leziuni glomerulare focale şi GNF cu leziuni difuze (acestea la rândul lor fiind proliferative şi non proliferative) (16).

Pentru analiza statistică a variabilelor cantitative am aplicat teste de comparare a mediilor loturilor de studiu: testul t (Student) şi testul Levene (pentru verificarea egalităţii varianţelor). În situaţia comparării a mai mult de două subloturi s-a folosit testul ANOVA. În situaţia în care ipoteza de lucru pentru aplicarea metodei ANOVA nu este respectată, se foloseşte un test neparametric (Kruskal-Wallis). Acesta compară grupurile de analiză ordonând datele şi studiind rangurile de distribuţie pe subloturi. Statistica urmată este de tip Chi pătrat, iar pentru cazuri extreme (volum mic) am utilizat metoda de calcul Fisher (se minimizează erorile de calcul pentru număr mic de date). Din perspectiva analizei variabilelor categoriale s-au aplicat teste de tip chi pătrat (Pearson), iar în situaţia critică a valorilor aşteptate mici s-a calculat valoarea exactă Fisher. Studiul categorial a constat în verificarea independenţei variabilelor prin compararea proporţiilor decelate. Semnificaţia statistică de prag a fost aleasă la valoarea p = 5%, şi corespunzător s-a lucrat cu o încredere de 95%.

REZULTATE

1. Spectrul etiologic al HTA la lotul studiat

Pe baza criteriilor descrise şi a metodelor de diagnostic menţionate au fost identificaţi, în cei cinci ani de studiu, un număr de 256 de copii cu HTA. Cele 256 de cazuri identificate cu HTA au fost clasificate în: HTA esenţială (HTAE) - 54 cazuri - la care nu s-a identificat nici o cauză organică, responsabilă de ascensiunea patologică a TA şi HTA secundară (HTAS) - 202 cazuri - în care s-a determinat pe baza criteriilor de diagnostic pozitiv o cauză precisă a HTA. Din cele 256 cazuri de copii cu HTA. Este evident că HTA secundară predomină la copiii hipertensivi, fiind de aproape 4 ori mai frecventă decât HTA esenţială.

Dintre cauzele secundare de HTA, majoritatea au fost reprezentate de etiologia renală (174 cazuri - 86,1% din toate cazurile de HTA secundară şi 68% din întregul lot de copii cu HTA); urmează cauzele cardiovasculare (reprezentate de coarctaţia de aortă - 11,4% din cauzele HTA secundară şi 9% din întregul lot de copii cu HTA), cauze neurologice (1,5% din HTA secundară şi 1,2% din întregul lot de copii cu HTA) şi cauze endocrine (feocromocitom - 1% din HTA secundară şi 0,8% din întregul lot de copii cu HTA) (fig. 1). La lotul nostru cauzele renale (174 cazuri) au fost în marea lor majoritate de origine renoparenchimatoasă (168/174 cazuri - 96,6%) faţă de cele renovasculare (6/174 cazuri - 3,4%). Dintre cele 168 cazuri de HTA renoparenchimatoasă au predominat glomerulonefritele (GNF) (124/168 cazuri - 73,8%) - în special GNC (85/168 cazuri GNC - 50,6% vs. 39/168 cazuri GNA - 23,2%); urmează malformaţiile renale (30/168 cazuri - 17,9%) şi apoi IRA (4/168 cazuri), pielonefrita cronică (4/168 cazuri), amiloidoza renală (3/168 cazuri), tumorile urogenitale (2/168 cazuri), ADPKD (1/168 cazuri). HTA de origine renovasculară (6/174 cazuri) a fost reprezentată în special de stenoza de arteră renală. Rezultă deci că în lotul nostru de studiu dintre cauzele renale de HTA secundară la copil cele mai frecvente - aproape 3/4 - sunt glomerulonefritele (în special GNC) şi malformaţiile renale.

În lotul studiat, clasificarea glomerulonefriteor pe subgrupuri morfopatologice, în funcţie de aspectul puncţiei biopsie renală (PBR), a fost posibilă la 62 cazuri; la 23 cazuri de GNF, PBR nu a fost efectuată fie pentru că s-au adresat serviciului nostru direct în stadiul dialitic de insuficienţă renală cronică (IRC) (situaţie în care beneficiul terapeutic derivat din efectuarea PBR era minor), fie pentru că erau sindroame nefrotice pure, la care evoluţia clinică favorabilă a suspectat o GNC cu leziuni minime, în care biopsia renală nu este o indicaţie de elecţie. Cele 62 de cazuri biopsiate de GNF primară (din totalul de 85) sunt în proporţii aproape egale proliferative (33/62 cazuri - 53,2%) şi non-proliferative (29/62 cazuri - 46,8%); cele mai frecvente tipuri sunt: GNF mesangioproliferativă (22/62 cazuri -35,5%), glomeruloscleroza focală şi segmentală (15/62 cazuri - 24,2%), GNF membranoasă (10/62 cazuri - 16,1%) şi GNF membranoproliferativă (9/62 cazuri - 14,5%).

2. Relaţia dintre etiologie şi severitatea HTA

Debutul HTA la fiecare copil hipertensiv din lotul analizat a fost convenţional considerat a fi momentul diagnosticului (abordarea iniţială), deoarece în practică este imposibil a depista debutul real al HTA la copil. Pe lotul de 256 de copii cu HTA, am studiat legătura dintre etiologia bolii şi valorile TA urmărind să stabilim dacă severitatea HTA este dependentă de natura afecţiunii de bază. Din analiza de ansamblu a rezultatelor obţinute se poate stabili că marea majoritate a cazurilor investigate (214/256 sau 88,3%) debutează cu valori tensionale care se încadrează în stadiile 1 şi 2 al HTA la copil. În această categorie se includ toate cazurile de HTA esenţială precum şi cele de HTA secundară de cauze cardiovasculare, neurologice şi endocrine. Numai în HTA de cauze renale se înregistrează cazuri (29/174 sau 16,7%) care la debut au valori tensionale normale sau puţin crescute (prehipertensiune).

a) Relaţia între severitatea HTA la momentul diagnosticului şi tipul primar sau secundar al HTA

Cazurile de HTA esenţială (HTAE) (54 cazuri sau 21,1% din lot HTA la copil) şi secundară (202 cazuri sau 78,9% din lot HTA la copil) au fost clasificate în funcţie de severitatea HTA (fig. 1).

Dintre cazurile de HTA esenţială majoritatea s-au prezentat cu valori moderate de TA: HTA stadiul 1 (77,8% în stadiul 1 vs. 22,2% în stadiul 2). Cele mai multe cazuri de HTA secundară se aflau, la momentul diagnosticului, în stadiul 2 de HTA (61,4% stadiul 2 vs 23,8% stadiul 1), diferenţele fiind semnificative statistic, $p < 0,05$).

b). Relaţia între severitatea HTA momentul diagnosticului şi etiologia renală sau non renală a HTA secundare

Analizând comparativ cele două mari categorii etiologice de HTA secundară se remarcă faptul că atât HTA renală cât şi HTA non renală au debutat în peste 60% din cazuri cu HTA în stadiul 2 (61% în HTA renală, respectiv 64,3% în HTA non renală). Aceste rezultate nu sunt însă semnificative statistic ($p > 0,05$), ceea ce atestă faptul că în lotul studiat etiologia renală sau non renală a HTA secundare nu a influenţat semnificativ valoarea de debut a HTA. De asemeni, în etiologia renală am surprins mai multe cazuri de preHTA decât în cea non renală (6,3% vs. 0%), în schimb în cauzele non renale de HTA am decelat o frecvenţă a stadiului I de HTA mai mare decât în cauzele renale: 32,1% vs. 21,8%.

c). Severitatea HTA la momentul diagnosticului în glomerulonefrite

(1). Severitatea HTA în glomerulonefritele cronice non-proliferative

Majoritatea GNC non proliferative au

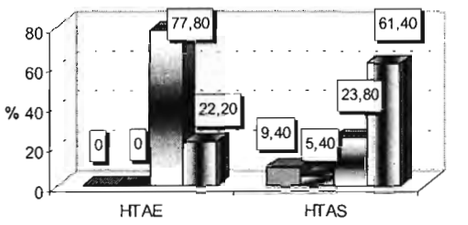


Fig. 1. Severitatea HTAE şi respectiv HTAS la lotul studiat

fost glomeruloscleroze focale şi segmentale (GSFS) (15/29 cazuri - 51,7%) iar restul - GNC membranoasă (10/29 cazuri 34,5%) şi GNC cu leziuni minime (4/29 cazuri, 13,8%). Cu excepţia a 4 cazuri (13,8%), toate celelalte au prezentat HTA la momentul primei internări şi chiar la valori mari: 19 cazuri (65,5%) HTA stadiul 2 vs. 6 cazuri (20,7%) HTA stadiul 1.

Folosind împărţirea pe vârste propusă pentru glomeruloscleroza focală şi segmentală (GSFS) de către Gulati et al. (22), remarcăm că grupul cu debut precoce (sub 12 ani) cuprinde 7 cazuri iar grupul cu debut tardiv (peste 12 ani) cuprinde 8 cazuri, ele fiind deci sensibil egale. Nu au existat debuturi la vârste extreme, vârsta minimă fiind de 6 ani iar cea maximă de 15 ani. 14 din cele 15 cazuri prezentau HTA de la debut. Toate cazurile de HTA s-au încadrat în stadiul 1 şi 2. Ambele grupe de vârstă au debutat prin valori hipertensive mari, aparţinând stadiului 2 (12/ 15 cazuri, 80%), dar în sublotul cu debut tardiv comparativ cu cel cu debut precoce mai mulţi copii s-au prezentat direct în stadiul 2 (7 din 8 sau 87,5% vs. 5 din 7 sau 71,4%). Gradul de severitate al HTA este mai ridicat la GSFS (93,4% au HTA în stadiul 1 sau 2) comparativ cu GNF membranoasă, unde 30% din cazuri aveau TA normală la debut.

(2). Severitatea HTA în glomerulonefritele proliferative

Din cele 72 cazuri (71%) de GNC proliferative: 22 cazuri (30,5%) au fost GNC mesangioproliferative, 2 cazuri (3%) - GNC crescentică, 9 cazuri (12,5%) - GNC membrano-proliferative şi 39 cazuri (54%) - glomerulonefrită acută (GNA). Severitatea HTA a avut o distribuţie asemănătoare GNF non proliferative: cea mai mare parte a cazurilor fiind în stadiul 2 de HTA de la debut (62,5%) şi doar 26,5% în stadiul 1 de HTA.

Din totalul celor 72 cazuri de GNF proliferative am identificat 39 (54,2%) cazuri de GNA, reprezentând 15% din cauzele totale de HTA pe întreg lotul. Două treimi din cazuri au fost reprezentate de sexul masculin, o treime de sexul feminin, spectrul de vârstă fiind cuprins între 2 şi 17 ani, cu o incidenţă maximă la grupa de vârstă 5-15 ani. Majoritatea cazurilor s-au prezentat direct în stadiul 2 de HTA: 84,6% stadiul 2 vs. 15,4% stadiul 1.

Analizând comparativ *severitatea HTA în GNF proliferative vs. non proliferative* nu am decelat modificări semnificative statistic. Exceptând faptul că în cazul GNF proliferative s-au depistat şi pacienţi în stadiul prehipertensiv, procente relativ apropiate din fiecare stadiu apar şi în GNC proliferative şi în GNC non proliferative: 26,4% GNC proliferative vs. 20,7% GNC non-proliferative în HTA stadiul 1 şi respectiv 62,5% GNC proliferative vs 65,5% GNC non-proliferative în HTA stadiul 2.

(3). Comparaţia severităţii HTA în glomerulonefritele acute şi cronice

În lotul studiat ambele tipuri de glomerulonefrite au debutat cu valori hipertensive mari: 84,6% HTA stadiul 2 vs 15,4% HTA stadiul 1 în GNA, şi respectiv 52,9% HTA stadiul 2 vs 29,4 HTA stadiul 1 în GNC; valoarea calculată $p < 5\%$ atestă faptul că aceste diferenţe sunt semnificativ statistice, atât în cazul GNA cât şi în cazul GNC. Remarcăm totuşi că numai în GNC există cazuri cu TA normală la debut sau în stadiul prehipertensiv (fig. 2).

d). Severitatea HTA la momentul diagnosticului în malformaţiile renale

Din totalul celor 174 cazuri de HTA de cauză renală am identificat 30 (17%) cazuri de malformaţii renale (20 cazuri nefropatii de reflux şi 10 cazuri malformaţii obstructive), reprezentând 11,7% din cauzele totale de HTA pe întreg lotul, 14,8% din cauzele de HTA secundară şi respectiv 17,2% din cauzele renale ale HTA secundare

Întrucât malformaţiile renale sunt pe locul 2 ca frecvenţă în cadrul etiologiei renoparenchimatoase, după GNC am comparat severitatea HTA la debut între aceste două tipuri de etiologie renală (fig. 3).

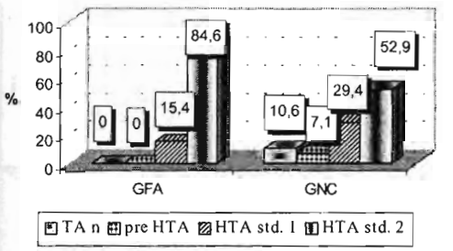


Fig. 2. Severitatea HTA la momentul diagnosticului în GNA vs. GNC

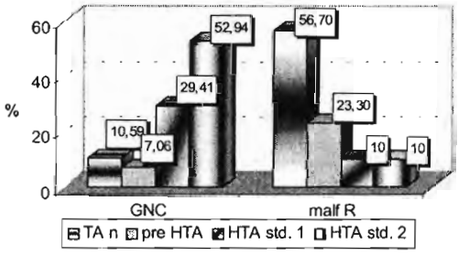


Fig. 3. Severitatea TA la debut în HTA din malformaţiile renale vs. GNC

Analizând comparativ severitatea HTA la debut în GNC şi coarctaţia de aortă, nu am identificat modificări semnificativ statistice între cele două tipuri etiologice de HTA secundară (S-a aplicat testul Fisher deoarece o parte a frecvenţelor calculate au avut valoare sub 5. Semnificaţia dedusă este $p=0,204$ ceea ce semnifică lipsa semnificaţiei statistice). Totuşi este interesant de remarcat faptul că în coarctaţia de aortă valorile tensionale aparţin HTA stadiul 1 sau 2, în timp ce în GNC un procent de 17,8% din cazuri au avut la debut valori normale ale TA sau prehipertensiune.

(2) Comparaţia între severitatea HTA în coarctaţia de aortă vs malformaţii renale

Se remarcă faptul că la ambele etiologii (fig. 4) majoritatea cazurilor se prezintă la debut cu valori hipertensive mari (HTA stadiul 2 la 69,6% cazuri de coarctaţii şi respectiv 56,7% cazuri de malformaţii renale), distribuţia în cadrul celor 33 cazuri de HTA stadiul 2 fiind relativ egală între CoAo şi GNC: 16 cazuri GNC (48,05%) şi respectiv 17 cazuri malformaţii renale în HTA std. 2 (51,5%). Mult mai multe cazuri de CoAo comparativ cu malformaţiile renale s-au prezentat în stadiul 1 de HTA (diferenţă semnificativă statistic, $p < 0,05$) (30,4% cazuri CoAo vs 10% cazuri malformaţii renale), şi aceasta se datorează faptului că malformaţiile renale au avut "şansa" de a fi surprinse la debut şi în normo şi pre HTA (23,3% normotensivi şi respectiv 10% în prehipertensiune).

e). Severitatea HTA la debut în coarctaţia de aortă

Din lotul total de 256 cazuri, 23 (9%) constitue cauzele cardiovasculare, reprezentate de coarctaţia de aortă. Acest sublot s-a particularizat prin vârste foarte mici la debut: la 10 cazuri (43,4%) HTA s-a decelat la vârste sub 1 an. Ca şi în afecţiunile renale determinante de HTA, aceşti pacienţi au debutat cu valori mari de HTA: 69,6% HTA stadiul 2.

(1) Comparaţia între severitatea HTA din coarctaţia de aortă şi GNC

Cauzele cardiovasculare de HTA secundară, reprezentate de coarctaţia de aortă, s-au întâlnit la 23/202 cazuri sau 11,4%.

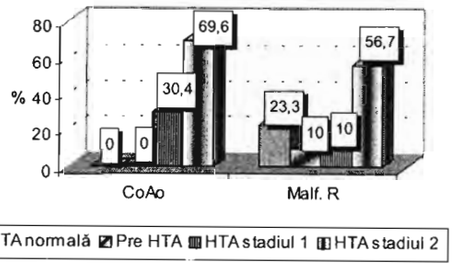


Fig. 4. Severitatea TA în coarctaţia de aortă vs. malformaţiile renale

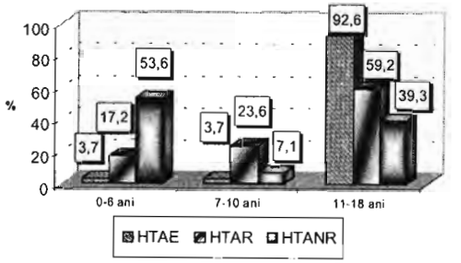


Fig. 5. Etiologia HTA pe grupe de vârstă

3. Relaţia dintre etiologia HTA şi vârsta copiilor cu HTA

a). Distribuţia pe vârste a cauzelor de HTA în lotul studiat

În grupul 11 - 18 ani sunt cuprinse 69% din toate cazurile de HTA la copil. La grupa de vârstă 0-1 lună unica boală generatoare de HTA a fost coarctaţia de aortă (3 cazuri). La grupa de vârstă 1 lună - 6 ani, cauza dominantă a fost HTA renală (30/44 cazuri), dintre care majoritatea glomerulonefrite cronice (13/44 cazuri), urmată de cauzele cardiovasculare (coarctaţia de aorta - 12/44 cazuri). La grupa de vârstă 7-10 ani, etiologia preponderentă este dată de afectarea renală (41/45 cazuri). Acelaşi model s-a observat şi la grupa de vârstă 11-18 ani, cauzele cele mai frecvente de HTA au fost afecţiunile renale (103/164 cazuri), urmate de hipertensiunea arterială esenţială (50/164 cazuri).

b). Analiza relaţiei între diverse grupe de vârstă şi etiologia HTA

Întregul lot a fost împărţit din punct de vedere etiologic în trei categorii: HTA esenţială (54 cazuri), HTA secundară de cauză renală (174 cazuri) şi HTA secundară de cauză non renală (28 cazuri) şi am comparat aceste trei grupe cu trei grupe de vârstă de debut a HTA: 0-6 ani, 7-10 ani, 11-18 ani (fig. 5). Valoarea calculată $p<0,05$ atestă faptul că există o diferenţă semnificativ statistic cu privire la predilecţia pentru anumite intervale de vârstă a grupelor mari etiologice a HTA. Astfel, pentru HTA esenţială majoritatea cazurilor aparţin grupei de vârstă 11-18 ani (92,6% vs. 3,7% la grupa 7-10 ani şi 3,7% la grupa 0-6 ani). În studiul lui Arar (12), HTA a apărut cu o frecvenţă de 35% la grupul adolescenţilor, de 30% în grupul 7-11 ani şi respectiv 14% în grupul de vârstă 2-6 ani). În cazul HTA renale majoritatea cazurilor (59,2%) se regăsesc în grupul 11 - 18 ani; în schimb, în cazul HTA secundare non renale majoritatea cazurilor (53,6%) sunt în grupul 0 - 6 ani.

c). Analiza relaţiei dintre severitatea HTA şi vârstă

La toate grupurile de vârstă, bolile generatoare de HTA au produs valori mari ale TA chiar de la debut şi în special la grupele de vârstă mici (0-6 ani - 66,0%, 7-10 ani - 62,2%). În schimb la adolescenţi se remarcă un procent relativ egal între HTA stadiul 1 şi HTA stadiul 2 (40,8% vs. 46,3%), ceea ce se explică prin faptul că la această vârstă s-au înregistrat majoritatea cazurilor de HTA esenţială, cu valori moderate ale HTA. De asemeni dintre adolescenţii din studiu s-au decelat cele mai multe cazuri de normo şi preHTA la debut. Valorile au semnificaţie statistică, $p<0,05$.

4. Relaţia dintre etiologia HTA şi sex

a). Distribuţia pe sexe a cauzelor de HTA în lotul studiat

Distribuţia celor două sexe la întregul lot de 256 copii cu HTA este prezentată în tabelul 36. Per total, se observă o uşoară predominanţă a sexului masculin: din totalul de 256 cazuri, 156 au fost băieţi (60,9%) şi 100 au fost fete (39,1%). Acest raport de 1,6 : 1 în favoarea sexului masculin se păstrează şi în cazul HTA esenţială (din 54 cazuri, 33 băieţi - 61,1% iar 21 au fost fete - 38,9%,) sau HTA secundare (123 băieţi - 60,9% şi 79 fete - 39,1%).

b). Analiza relaţiei între etiologia HTA şi sexul copilului

Întregul lot a fost din nou subîmpărţit din punct de vedere etiologic în trei mari categorii: HTA esenţială, HTA de cauză renală şi HTA de cauză non renală, la fiecare din aceste cauze urmărindu-se legătura cu cele două sexe (fig. 6). Se remarcă faptul că la grupul de pacienţi cu HTA esenţială cazurile de sex masculin sunt de 1,6 ori mai frecvente decât cele de sex feminin (61,1% vs. 38,9%), la grupul cu HTA de cauză non renală sexul masculin este întâlnit de 2,5 ori mai frecvent comparativ cu sexul feminin (71,4 % vs. 28,6%), iar în HTA de cauză renală raportul între cele două sexe este tot de 1,5 ori mai mare în favoarea sexului masculin (59,2% vs. 40,8%). Aceste date nu sunt însă semnificative statistic, predilecţia pentru sexul masculin fiind doar o particularitate a acestui lot.

c). Analiza relaţiei între severitatea HTA şi sex

Relaţia dintre cele patru categorii de severitate a TA la debut şi sexul masculin / feminin al copiilor este prezentată în tabelul 38. Observăm că nu există o mare diferenţă între HTA stadiul 1 vs. HTA stadiul 2 la fete (40% vs. 47%), în schimb la cazurile de sex masculin, majoritatea s-au prezenta în stadiul 2 de HTA (57,1% vs. 32,1%) ($p>0,05$).

DISCUŢII

Pe un lot de 256 de copii cu HTA internaţi în Spitalul „Sf. Maria", în Clinicile de nefrologie şi cardiologie pediatrică pe o perioadă de 5 ani, analiza etiologică relevă o prevalenţă netă a HTA secundare (78,9%), de aproximativ 4 ori mai frecventă faţă de HTA esenţială (21,1%). Deşi per ansamblu prevalenţa HTA la copil este mai mică decât la adult (1-2% vs. 14-23,1%) (5), la care în peste 90% cazuri se întâlneşte HTA esenţială, cauzele secundare sau clinic identificabile de HTA la copil reprezintă o proporţie superioară adultului, oscilând între 70 şi 90% din toate cazurile de HTA (17, 18). Unul din cele mai recente studii asupra caracteristicilor HTA la copil a fost realizat de Flynn et al, 2005 (19) pe un lot de 159 copii hipertensivi (97,5% caucazieni) (efectuat în Statul Michigan, pe o durată de 5 ani). Rezultatele lor sunt diferite faţă de toate studiile menţionate anterior, decelând o frecvenţă mai mare decât cea aşteptată pentru HTA primară (43,8%) şi mai mică pentru HTA secundară (51,7%). Aceasta s-ar putea explica pe de o parte prin faptul că o monitorizare screening riguroasă a TA încă de la vârsta pediatrică are mai multe şanse de a diagnostica precoce HTA esenţială iar pe de altă parte prin faptul că obezitatea la copil în SUA devine din ce în ce mai mult o problemă de sănătate publică, cu comorbiditate asociată.

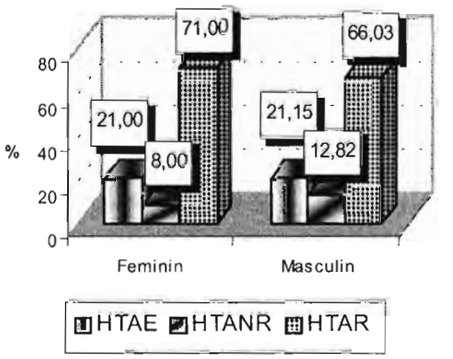


Fig. 6. Distribuţia cazurilor de HTA funcţie de sex

Cele mai frecvente cauze de HTA secundară la lotul studiat sunt afecţiunile renale, urmate de cauzele cardiovasculare (coarctaţia de aortă), cauzele neurologice şi endocrine fiind cu mult mai rare. Dintre

cauzele renale de HTA secundară pe primul loc se situează GNC, urmate de GFA şi malformaţiile reno-urinare alte şi mai rar afecţiuni reno-vasculare (stenoza de arteră renală). Cele mai frecvente GNCce au produs HTA la lotul de copii analizaţi (GNC biopsiate) sunt GNC mezangio-proliferativă, glomeruloscleroza focală şi segmentală, GNC membranoasă.

Rezultatele noastre obţinute prin analiza etiologiei HTA la copil sunt asemănătoare cu datele literaturii de specialitate (fig. 7). Astfel, Hanna et al., 1991 (20), evaluând un lot de copii cu HTA sub 12 ani, remarcă o cauză deosebită de HTA în 90% cazuri, iar HTA esenţială s-a identificat la aproximativ 10% din cazurile acestui grup; în 70% din cazuri HTA era secundară unei leziuni reno-parenchimatoase. Într-un alt studiu, Arar et al., 1994 (12), analizând 132 copii cu HTA confirmată, 77% prezentau HTA secundară, iar 23% erau consideraţi a avea HTA esenţială; dintre formele de HTA secundară, 67% din cazuri erau de cauze renale. Principalele categorii etiologice de HTA secundară erau: glomerulonefrită - 29%, nefropatie de reflux - 25%, afectare structurală renală - 13%, stenoză de arteră renală - 7%, tromboză de arteră renală - 6%, tumoră Wilms sau neurogenice, coarctaţie de aortă - 3%. Comparativ cu lotul nostru, unele subtipuri de cauze renale au o incidenţă mai mică (de ex. GNC, coarctaţia de aortă) iar altele o frecvenţă mai mare (de ex., nefropatia de reflux, stenoza de arteră renală).

În majoritatea studiilor publicate, cauzele renale (reno-parenchimatoase sau reno-vasculare) sunt cele mai frecvente (12,20, 21). Într-o sinteză a studiilor epidemiologice despre HTA la copii, Andre et al, 1998 (24), subliniază clar ponderea crescută a HTA secundare, cuprinsă între 70 şi 88%, HTA esenţială fiind doar de 12-30%. Procentele obţinute în lotul nostru, suficient de amplu ca mărime (256 cazuri), se înscriu perfect între aceste valori - 78,9% HTA secundară şi 21,1% HTA esenţială. Rezultate similare am obţinut şi în privinţa GNC, cauza majoră de HTA secundară (30-40% vs. 33% în lotul nostru); în schimb, studiul sintetic a lui Andre et al, 1998 relevă o frecvenţă mult mai mare a cauzelor reno-vasculare (3-12% vs. 2% în lotul nostru) sau a feocromocitomului (5-10% vs. 0,7%). Diferenţele între aceste rezultate pot fi explicate atât prin mărimile variabile ale lotului în diversele studii cât şi prin posibile

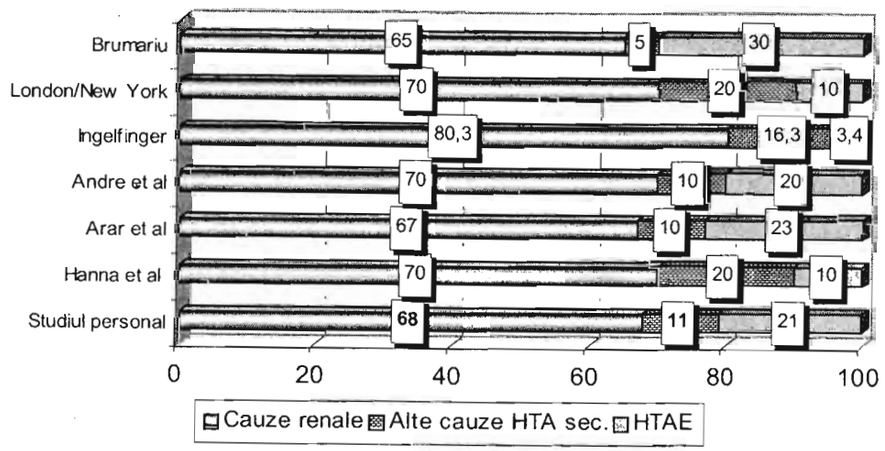


Fig. 7. Cauzele HTA la copil după diferite studii

diferenţele populaţionale.

Marea majoritate a cazurilor investigate debutează cu valori tensionale care se încadrează în stadiile 1 şi 2 ale HTA la copil. Studiul nostru confirmă existenţa unei relaţii - semnificativ statistice - între severitatea HTA şi probabilitatea identificării unei cauze; astfel, majoritatea cazurilor care au la debut valori moderate ale TA sunt HTA esenţială în timp ce majoritatea cazurilor cu HTA în stadiul 2 sunt HTA secundară. În HTA secundară etiologia renală sau non-renală nu a influenţat semnificativ valorile de debut ale HTA (ambele grupe etiologice având majoritate cazurilor în stadiile 1 sau 2 de HTA). Glomerulonefritele cronice au debutat cu valori tensionale mari, indiferent dacă histopatologic erau non-proliferative sau proliferative; valori semnificativ mai mari s-au înregistrat în glomeruloscleroza segmentală şi focală - din grupul GNC non-proliferative şi GNC crescentică (100% stadiul 2) - din grupul celor proliferative.

Dintre GNC non proliferative o atenţie deosibită am acordat-o glomerulosclerozei segmentale şi focale (GSFS), având în vedere prognosticul negativ şi evoluţia rapid nefavorabilă. Gulati et al. (22) au găsit la cazurile de GSFS cu debut tardiv (după vârsta de 12 ani) o prevalenţă a HTA semnificativ mai mare comparativ cu cei la care debutul glomerulonefritei a fost precoce (sub vârsta de 12 ani). De asemeni se citează preponderenţa sexului masculin în grupul cu debut precoce, sexul feminin fiind asociat cu debut tardiv şi cu evoluţie nefavorabilă. Şi în studiul nostru pe 15 cazuri de GSFS, prevalenţa HTA a fost 100% în lotul cu debut tardiv (din care 87,5% HTA stadiul 2) şi doar 85,7% în lotul cu debut precoce (în care HTA stadiul 2 a fost prezentă doar la 71,4%). Şase din cele şapte cazuri de GSFS cu debut precoce au sex masculin, în schimb la cazurile de GSFS cu debut tardiv ambele sexe au o pondere egală.

Cu privire la *frecvenţa malformaţiilor renale* din lotul nostru, aceasta a fost depăşită de glomerulonefrite, deşi studiul lui Patzer et al. poziţionează nefropatia de reflux şi uropatia obstructivă pe primul loc în cauzele renoparenchimatoase determinante de HTA (23).

Analiza *valorilor HTA funcţie de etiologia bolii* de bază relevă în primul rând o severitate semnificativ mai mare a HTA la momentul diagnosticului în cazul HTA secundare comparativ cu HTA esenţială. În cadrul etiologiei renale, atât GNC cât şi GFA au debut cu valori hipertensive mari, semnificativ statistice. De asemenea, HTA secundară prin malformaţii reno-urinare a debutat cu valori tensionale mari (stadiul 2), asemănătoare cu situaţia GNC.

Pentru urmărirea distribuţiei HTA funcţie de *vârstă*, cazurile au fost grupate în patru grupe de vârstă: 0-1 lună, 1 lună - 6 ani, 7-10 ani, 11-18 ani, această clasificare urmând împărţirea propusă de literatură de referinţă la nivel mondial (3,24, 25,26). În lotul nostru frecvenţa HTA la copil creşte odată cu vârsta. În grupul 11 - 18 ani sunt cuprinse peste două treimi din toate cazurile de HTA la copil. La grupa de vârstă 0-1 lună unica boală generatoare de HTA a fost coarctaţia de aortă. La grupa de vârstă 1 lună - 6 ani, cauza dominantă a fost HTA renală, dintre care majoritatea glomerulonefrite cronice, urmată de cauzele cardiovasculare. Această apropiere între frecvenţa coarctaţiei şi cea a cauzelor renale a fost confirmată şi în megastudiul London New York (27) (la grupa de vârstă 0-5 ani). La grupa de vârstă 7-10 ani, etiologia preponderentă este dată de afectarea renală. Acelaşi model s-a observat şi la grupa de vârstă 11-18 ani, cauzele cele mai frecvente de HTA au fost afecţiunile renale, urmate de hipertensiunea arterială esenţială.

Per total se observă o uşoară predominenţă a sexului masculin, raportul sexelor fiind de circa 1,6 : 1 atât în cazul HTA

esenţiale cât şi al HTA secundare. În HTA secundară cauzele non-renale sunt de 2,5 ori mai frecvente la sexul masculin comparativ cu sexul feminin; cauzele renale sunt însă numai de 1,5 ori mai frecvente la băieţi iar diferenţele nu sunt semnificative statistic. Dacă vom compara severitatea HTA şi sexul pacienţilor observăm că la băieţi proporţia cazurilor de HTA în stadiul 2 (57,1%) este semnificativ mai mare decât a celor din stadiul 1 (32,1%).

CONCLUZII

Studiul prezentat certifică o prevalenţă netă a HTA secundare, de aproximativ 4 ori mai frecventă faţă de HTA esenţială. Cele mai frecvente cauze de HTA secundară sunt afecţiunile renale, urmate de cauzele cardiovasculare (coarctaţia de aortă) şi mult mai rar cauzele neurologice şi endocrine, iar dintre afecţiunile renale pe primul loc se situează GNC, GFA şi malformaţiile renourinare. Cele mai frecvente tipuri histologice de GNC sunt GNC mezangio-proliferativă, glomeruloscleroza focală şi segmentală, GNC membranoasă, care împreună determină un sfert din toate HTA secundare la copil.

Marea majoritate a cazurilor investigate debutează cu valori tensionale care se încadrează în stadiile 1 şi 2 ale HTA la copil, studiul nostru confirmând existenţa unei relaţii semnificativ statistice între severitatea HTA şi probabilitatea identificării unei cauze. Majoritatea cazurilor care au la debut valori moderate ale TA sunt HTA esenţială în timp ce majoritatea cazurilor cu HTA în stadiul 2 sunt HTA secundară. În HTA secundară etiologia renală sau nonrenală nu a influenţat semnificativ valorile de debut ale HTA (ambele grupe etiologice având majoritate cazurilor în stadiile 1 sau 2). Atât GNC cât şi GFA s-a prezentat la momentul diasnosticului cu valori hipertensive mari. Glomerulonefritele cronice au debutat cu valori tensionale mari indiferent dacă histopatologic erau non-proliferative sau proliferative valori semnificativ mai mari s-au înregistrat în glomeruloscleroza segmentală şi focală din GNC non-proliferative şi GNC crescentică din GNC proliferative. Şi HTA secundară prin malformaţii renourinare a debutat cu valori tensionale mari (valori asemănătoare cu GNC).

Frecvenţa HTA la copil creşte odată cu vârsta, aproximativ două treimi din cazuri se manifestă la grupul de copii 11-18 ani, iar influenţa sexului pe grupe etiologice ale HTA secundare a fost nesemnificativă.

BIBLIOGRAFIE

1. *** Report of the Tast Force on Blood Pressure in Children. *Pediatrics* 1977; 59: 797-820.
2. *** National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-658.
3. *** Report of the 2nd Task Force on blood pressure control in children. *Pediatrics* 1987; 79: 1-25.
4. *** Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The 4th Report on the diagnosis evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
5. Varda NM, Gregori A. A diagnostic approach for the child with hypertension. *Ped Nephrol* 2005; 20: 499-506.
6. Nagasako SS, Nogueira PCN, Machado PGN, Pestana JOM. Arterial hypertension following renal transplantation in children — a short-term study. *Ped Nephrol* 2003; 18: 1270-1274.

7. Lauer RM, Clarke WR, Beaglehole R. Level trend and variability of blood during childhood: the Muscatine study. *Circulation* 1984; 69: 242-249.
8. Lever AF, Harrap SB, Essential hypertension. A disorder of growth with origins in childhood. *J Hypertens* 1992; 10: 101-120.
9. Chipail A, Schneer J, Moraru D et al. Tensiunea arterială la un grup de elevi din Iaşi. *Pediatria* 1977; 3: 259-262.
10. Felea D. *Studiu prospectiv al tensiunii arteriale la copil*. Teză de doctorat U.M.F. „Gr.T. Popa" Iaşi 1996.
11. Brumariu O. *Studiu clinic şi epidemiologic în hieprtensiunea arterială la copil şi adolescent*. Teză de doctorat U.M.F. „Gr.T. Popa Iaşi" 1992.
12. Arar MY, Hogg RJ, Arant BSJr, Seikalz MG. Etiology of sustained hypertension in children in South Western United States. *Ped Nephrol* 1994; 8: 186-189.
13. McCrory WW. Definition prevalence and distribution of causes of hypertension In Loggie JMH editor. *Pediatric and Adolescent Hypertension*. Blackwell Scientific Publication, 1992, 104-111.
14. Ingelfinger JR, Dillon MJ. Evaluation of secondary hypertension. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner AD editors *Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Baltimore: Wiliams and Wilkins, 1994, 1146-1164.
15. Hammond IV, Urbina EM, Wattigney WA, Bao W, Steinman WC, Berenson GS. Comparison of fourth and fifth Korotkoff diastolic blood pressure in 5 to 30 year old individuals. The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1083-1089.
16. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Eng J Med* 1998; 339: 888-899.
17. Sinaiko AR. Current concepts: Hypertension in children. *N Eng J Med* 1996, 335: 1968-1973.
18. Kaplan NM. Hypertension in the large population. In: Kaplan NM editor. *Clinical Hypertension*. Wiliams and Wilkins, 1998, 1-19.
19. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Ped Nephrol* 2005; 20: 961-966.
20. Hanna JD, Chan JCM, Gill JR jr. Hypertension and the kidney. *J Pediatr* 1991; 118: 327-340.
21. Andre JL, Boudailliez B. Diagnostic et traitement de l'HTA chez l'enfant. In: Fournier A editor. *Hypertension arterielle et autre facteur de risque vasculaire Pris en charge clinique*. Paris: Flamarion Medicine Service, 1998, 98-128.
22. Gulati S, Elhence R, Kher V et al. Early versus late-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 960-964.
23. Patzer L, Seeman T, Luck CW, Janda J, Misselwitz J. Day and night-time blood pressure elevation in children with higher grades of renal scarring. *J Pediatr* 2003; 142: 117-122.
24. Sadowski RH, Falkner B. Hypertension in pediatric patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 305-315.
25. Voght BA. Hypertension in childrena and adolescents: definition pathophysiology risk factors and long term sequelae. *Curr Therap Res* 2001; 62: 283-297.
26. Lurbe E, Rodicio JL. Hypertension in children and adolescents. *Eur Soc Hypertension Sci Newsletter* 2001; 13.
27. Still JL, Cottom D. Severe hypertension in childhood. *Arch Dis Child* 1977; 42: 34-39.

STUDIU TRANSVERSAL PENTRU CUANTIFICAREA RISCULUI DE OSTEOPOROZĂ LA O POPULAŢIE DIN MEDIUL URBAN

V. Bejan[1], Doina Azoicăi[2], Elena Saviuc[3], S. Olteanu[4], A. Ivan[2]
Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi
1 Serviciul de Radiologie şi Imagistică
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3 Clinica de Endocrinologie
4 Disciplina de Sănătate Publică şi Management

TRANSVERSAL STUDY FOR THE QUANTIFICATION OF OSTEOPOROSIS RISK IN AN URBAN POPULATION (Abstract): Multifactorial disease, osteoporosis manifests as a "silent epidemics" characterized by the aggregation of the risk factors, the distribution of which has regional peculiarities. **Aim**: To determine the demographic, anthropometric, and life style-related factors in relation with T score obtained by measurement of bone mineral density, and the quantification of the detected factors for a correct monitoring of the surveyed population. **Material and method**: The descriptive study was carried out in a series of 364 individuals who underwent outpatient osteodensitometry and were interviewed according to a question naire. The risk was quantified by giving a score for each item. Densitometry permitted the calculation of T score, bone mineral density index, and rigidity index. The gathered informa tion was included in a database, then processed and interpreted by using specific tests. **Results**: The female male ratio was 29 : 1. Mean age was 57.08 ±10.03 years and the median 56 years. In 83.6% of the subjects weight was over 60 kg, at a mean height of 1.61 ±0.07 m. The prevalence of alcohol, coffee or tobacco consumption was not high, but 69.7% of the subjects were eating a diet low in diary products. The quantification of the global risk revealed that in over half of the subjects under study the score was below the average or dangerous level for developing osteoporosis. T score value showed that over 50% of the subjects had osteopenia, 9.2% manifest osteoporosis, and 39.9% values that include a mineralization deficit. **Conclusion**: The risk for bone changes specific to osteoporosis was low in the urban population under study, a concordance between the reduced probability of osteoporosis resulting from the value of the global score and the results of osteodensitometry being noticed. **Key words**: OSTEOPOROSIS, RISK FACTORS, BONE DENSITOMETRY

Tendinţa mondială de creştere a speranţei de viaţă şi a numărului persoanelor vârstnice are repercusiuni importante, vizibile, în toate ţările lumii (1). Una din principalele probleme ale medicinii, în acest mileniu, va fi reprezentată de prevenirea momentului instalării bolilor cronice şi incapacităţilor, ca şi păstrarea autonomiei şi mobilităţii vârstnicilor, cu reducerea cât mai mult a dependenţei sociale şi asigurarea unui calităţi optime de viaţă. În acest context, Organizaţia Mondială a Sănătăţii consideră osteoporoza ca una din bolile majore ale epocii moderne, determinată în principal de un comportament nesanogen, asociindu-se unor maladii redutabile, cum ar fi bolile cardiace şi cancerul (2). Datorită numărului mare de persoane afectate de

această boală se consideră că, în prezent, este în plină desfăşurare o adevărată „epidemie silenţioasă" fiind de remarcat caracterul trenant şi insidios al fenomenelor morbide. Cunoaşterea factorilor de risc implicaţi în patogenia bolii cât şi evaluarea lor precoce, permit o intervenţie eficientă, în scopul prevenirii osteoporozei dar şi a consecinţelor posibile ale acesteia.

MATERIAL ŞI METODE

Studiul descriptiv a fost efectuat, în perioada 2002-2006, pe un lot de 364 de persoane care au solicitat asistenţă la un cabinet de medicină internă de ambulatoriu şi care au fost investigate prin osteodensitometrie ultrasonică şi intervievate conform unui chestionar denumit „Test osteoporoză" (4,5).

De asemenea, s-a urmărit determinarea particularităţilor unor factori antropometrici (vârstă, greutate, înălţime, indice de masă corporală - IMC) sau a celor dependenţi de stilul de viaţă (fumat, cafea, alcool, deficit nutriţional în produse lactate, sedentarism) în relaţie cu scorul T obţinut în urma evaluării densităţii minerale osoase (DMO) prin metode imagistice; investigarea relaţiilor epidemiologice dintre antecedentele personale patologice şi valorile scorului T; clasificarea factorilor investigaţi (de risc, de protecţie, factori indiferenţi) şi cuantificarea acestora pentru o monitorizare corectă a populaţiei incluse în supraveghere (tab. I).

Cuantificarea riscului de osteoporoză s-a realizat prin alocarea, între 0 şi 3 puncte pentru fiecare *item* din chestionar. S-a considerat un risc minor pentru mai puţin de 12 puncte şi, respectiv, unul crescut, cu cât scorul a fost mai mare de 12 puncte.

Investigaţia imagistică s-a realizat folo

TABELUL I
Variabilele investigate în chestionar

1. Date de identificare	• nume şi prenume • profesie • sex • vârstă (sub 50 ani, 51-70 ani, peste 70 ani)
2. Date antropometrice	• înălţime • greutate (sub 55 kg, 55-60 kg, peste 60 kg) • rasa (albă sau neagră)
3. Date ale testului de densitometrie osoasă ultrasonică	• scorul T • indicele BMD (Bone Mineral Density) • indicele STI (Stiffness Index)
4. Stil de viaţă	• consum de cafea (> 3 cesti/zi) • fumat (> 1 pachet ţigarete/zi) • consum de alcool (> 2 pahare/zi) • consum redus lactate • sedentarism
5. Antecedente eredo-colaterale	• fracturi de col femural, coloană vertebrală sau pumn după 45 ani – la părinţi
6. Antecedente personale patologice	• cicluri neregulate • menopauza înainte de 45 ani (fără tratament cu estrogeni) • fracturi în antecedente (numai peste 50 ani) • afecţiuni metabolice: hipertiroidie, diabet zaharat, hepatopatii • poliartrită reumatoidă • tratament cu: corticosteroizi, heparină, methotrexat • intervenţii chirurgicale (histerectomie)

sind densitometria ultrasonică cu măsurarea la nivelul călcâiului parametrii care au permis calcularea: scorului T, indicele DMO şi cel de rigiditate - Stiffnes Index (STI). S-a considerat că valorile scorului T cuprinse între -1 şi -2,5 indică osteopenie, iar valorile sub -2,5 relevă osteoporoză manifestă (6).

Datele culese de către un singur investigator, prin aplicarea chestionarului de anchetă validat anterior, au fost introduse în baza de date a programului EpiInfo 2000. Prelucrarea s-a realizat cu ajutorul programului *Statistical Package for Social Sciences*, versiunea 13.0, utilizând testele specifice pentru parametrii cantitativi şi calitativi (testul Student, testul Z Kolmogorov - Smirnov, coeficientul de asimetrie al curbei de distribuţie - skewness şi coeficientul de aplatizare - kurtosis).

REZULTATE

1. **Analiza datelor demografice şi antropometrice**. *Sexul.* Repartiţia pe sex a pacienţilor a demonstrat o prevalenţă a femeilor (raportul F : B = 29 : 1). *Vârsta.* Distribuţia pacienţilor după vârstă a avut o tendinţă normală, testul Kolmogorov-Smirnov având o semnificaţie de $p = 0,039$. Media vârstei a fost de 57,08 ± 10,03 ani, mediana situându-se la nivelul valorii de 56 ani. Modulul seriei a fost de 54 ani, reprezentând frecvenţa cea mai mare a acestei valori printre vârstele pacienţilor. Coeficientul de asimetrie al curbei de distribuţie si coeficientul de aplatizare demonstrează o distribuţie a vârstelor, în lotul studiat, cu o deviere la stânga, media fiind mai mare decât mediana, acest fapt datorându-se extremelor, minimum seriei fiind de 28 ani, iar maximum de 82 ani (fig.1).

Aspectele cele mai importante, corelate cu distribuţia vârstei pe categorii, au indicat o concentrare între 51-70 ani, astfel că 235 din cei 364 de pacienţi (64,9%) se regăsesc în această categorie. Cei mai puţini au avut vârste care depăşeau 70 de ani

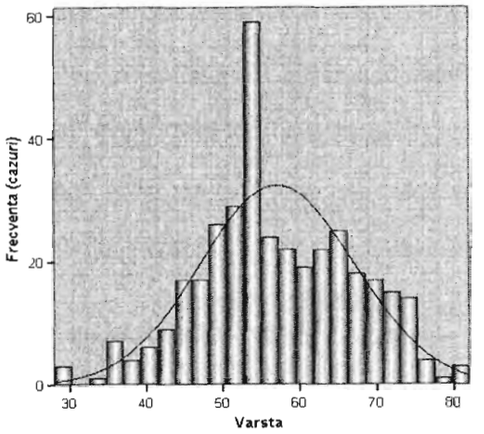


Fig. 1. Distribuţia după vârstă a pacienţilor incluşi în studiu

(10,2%), în timp ce pacienţii sub 50 au reprezentat aproximativ un sfert din totalul lotului (24,9%). *Greutatea.* S-a remarcat faptul că pacienţii au avut o distribuţie normală (testul Z, p=0,0607). Greutatea medie a pacienţilor a fost de 71,8±12,5 kg. Atât mediana cât şi modulul s-au situat la valoarea de 70 kg. Curba distribuţiei a avut o dispoziţie asimetrică, fiind deviată la dreapta (skewness = 0,326), cu o redusă tendinţă de aglomerare centrală (kurtosis = 0,136). Din analiza repartiţiei pacienţilor din punctul de vedere al categoriilor de greutate se remarcă faptul că majoritatea pacienţilor (83,6%) au avut o greutate care a depăşit valoarea de 60 de kg, 8,7% (30 pacienţi) au avut greutatea cuprinsă între 55-60 kg şi doar 7,8% au avut greutatea mai mică de 55 kg. *Înălţimea.* Valoarea medie a înălţimii în lotul de studiu a fost de 1,61 ± 0,07 m, cu o mediană de 1,62 m şi modulul la 1,60 m. Distribuţia valorilor înălţimii a fost normală, testul Z având semnificaţia de p=0,091.

2. **Date privind stilul de viaţă**. *Consumul de cafea.* Din cei 364 de pacienţi, 52 (14,3%) au declarat consumul a peste 3 ceşti de cafea zilnic, în timp ce 312 pacienţi (85,7%) nu consumau deloc sau mai puţin

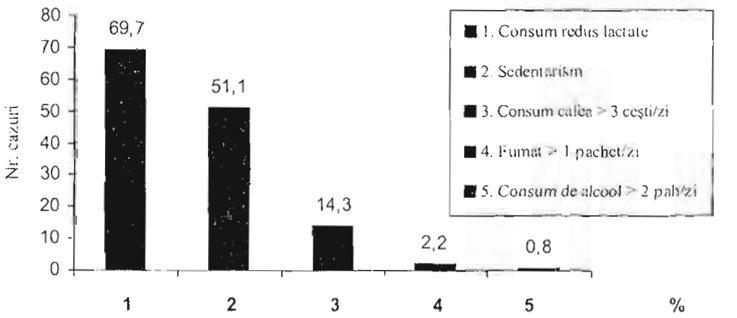


Fig. 2. Evaluarea frecvenţei variabilelor care definesc stilul de viaţă, realizată pe un lot de 364 pacienţi investigaţi pentru depistarea riscului de osteoporoză

decât pragul de 3 ceşti/zi. *Fumatul.* Doar 8 din 364 de pacienţi (2,2%) au declarat un consum de peste 20 ţigarete/zi, 97,8% fiind nefumători, sau fumau mai puţin de 1 pachet/zi. *Consumul de alcool.* Din declaraţiile pacienţilor a rezultat că doar 3 (0,8%) consumau mai mult de 2 pahare alcool/zi, majoritatea au avut răspunsuri negative. *Consum redus de lactate.* Din total, 247 de pacienţi (69,7%) au consemnat o alimentaţie săracă în produse lactate şi 117 (32,1%) au considerat adecvat aportul acestora. *Sedentarism.* Majoritatea pacienţilor au infirmat sedentarismul (51,1%) invocând activităţile preponderent casnice care necesită un efort fizic constant (fig.2).

3. **Antecedente heredo-colaterale cu semnificaţie pentru riscul de osteoporoză** la lotul studiat. *Fracturile de col femural, coloană vertebrală sau de pumn, după vârsta de 45 ani,* au fost consemnate la 77 pacienţi (21,2%).

4. **Antecedente personale**. Dintre antecedentele personale fiziologice au fost consemnate *ciclurile menstruale neregulate* (28,1%), iar pentru cele în perioada de postmenopauză instalarea acesteia *înainte de 45 ani* (28,5%). Dintre cele 272 paciente (74,7%) cu vârsta peste 50 ani, 51 au suferit *fracturi după această vârstă*, fără să poate fi precizat faptul dacă acestea au apărut în contextul unor modificări specifice osteoporotice. *Diabetul zaharat, hipertiroidia şi hepatopatiile* au fost înregistrate în 28,1% dintre cazuri (102 persoane) iar patologia reumatismală la 52 persoane (14,3%). *Tratamente în antecedente (corticosteroizi, heparină, methotrexat)* au fost consemnate la 6,6% dintre pacienţi, cauzele fiind multiple. *Histerectomia* s-a înregistrat la 77 din cele 352 de paciente (21,9%).

5. Evaluarea punctajului pentru scorul de risc. Din cei 364 de pacienţi studiaţi, punctajul a fost calculat pentru 342 (94,0%), deoarece în 22 de cazuri (6,0%) erau absente înregistrări pentru una sau mai multe variabile. Media scorului calculat a fost de 9,9 ± 3,3 cu un minim de 4. Mediana s-a situat la valoarea 10, iar modulul a fost 7. Curba a prezentat o deviere la dreapta şi aplatizare. Cele 50% percentilele centrale au fost între 7 şi 12 (fig. 3).

6. **Rezultatele osteodensitometriei ultrasonice**. *Scorul T.* Dintre cei 364 de pacienţi s-au înregistrat date valide pentru 358 (98,4%). Distribuţia scorului T a fost normală, testul Kolmogorov-Smirnov a avut valoarea $p=0,452$. Media seriei s-a situat la valori de -1,2 ± 1,0. Nivelul medianei şi al modulului a fost de -1,2, iar distribuţia moderat asimetrică spre dreapta şi aplatizată. Minimum seriei a fost -3,5 iar maximum de +2,0. Jumătate dintre pacienţi s-au situat în mijlocul seriei, ordonate după valoarea scorului T, cu variaţii cuprinse între -1,9 şi -0,5. Ponderea pacienţilor în funcţie de sco-

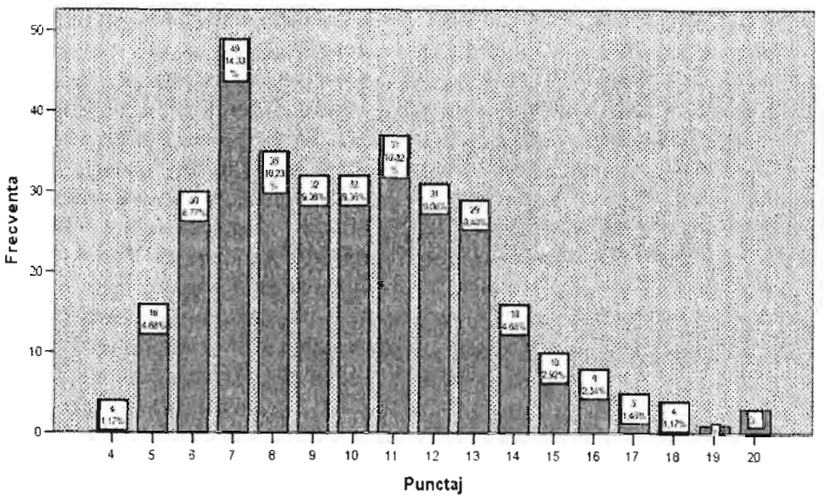


Fig. 3. Distribuţia punctajelor pentru scorul de risc în funcţie de frecvenţa acestora

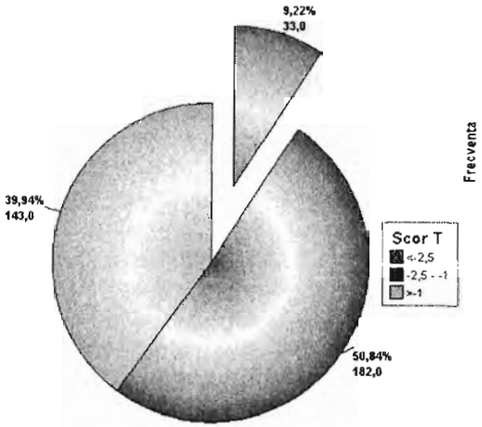


Fig. 4. Distribuţia ponderii pacienţilor în raport cu valoarea scorului T

rul T, valoare subdivizată în trei categorii (<-2,5; -2,5-1; >-1) a relevat că peste 50% dintre pacienţii studiaţi aveau, conform scorului T, osteopenie. Aproximativ 9,2% (33 de pacienţi) au avut valori ale scorului T mai mici de -2,5, acest fapt sugerând osteoporoză manifestă, iar 39,9% (143 persoane) au avut valori ale scorului T mai ridicate decât -1, valori care exclud deficitul de mineralizare (fig. 4).

Indicele densităţii minerale osoase

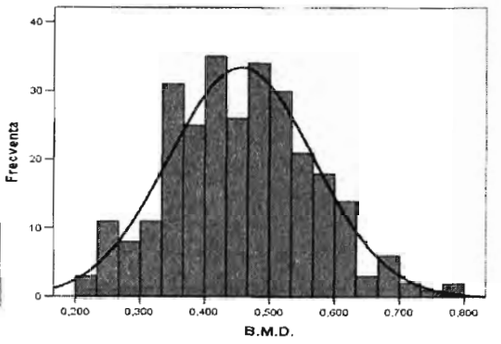


Fig. 5. Histograma valorilor densităţii minerale osoase

(DMO). Acest indice a fost înregistrat pentru 281 dintre pacienţi, deoarece 22,8% au prezentat erori de culegere a datelor.

Media DMO a fost de 0,456 ± 0,112, cu o mediană situată la valoarea de 0,452. Datele subliniază distribuţia bimodală a seriei, prin identificarea a două module, unul la 0,339 şi unul la 0,5, fiecare având frecvenţa de 5. Distribuţia a fost moderat asimetrică spre dreapta şi uşor aplatizată. Cele 50% dintre valorile centrale se găsesc între 0,374 şi 0,531 (fig. 5).

Indicele de rigiditate - Stiffnes Index (STI). S-au înregistrat doar 278 date valide

(76,4%), restul au fost datorate erori de înregistrare. Acest indicator are o distribuţie normală, gaussiană, cu o semnificaţie a testului Z de p=0,949. Media seriei este 84,2 ± 17,7, cu mediana la valoare de 83,45 şi două module, unul la 64,9 şi celălalt la 65,7, ambele cu frecvenţa de 4. Ca şi la DMO, curba de distribuţie este deviată uşor spre dreapta cu uşoară aplatizare, datorată şi bimodalităţii.

DISCUŢII

Deoarece osteoporoza este cauza cea mai frecventă în producerea a peste 1,5 milioane de fracturi înregistrate anual, la nivel mondial, care pot genera o invaliditate majoră (250.000 cu localizare la nivelul zonei proximale a femurului şi peste 500.000 ale coloanei vertebrale), preocuparea pentru identificarea precoce a acesteia şi tratamentul adecvat este majoră (7). Numeroase studii de tip meta-analiză (8) au permis ierarhizarea factorilor de risc. *Vârsta şi statusul hormonal* se corelează linear cu riscul osteoporozei şi fracturilor până la 60-65 de ani şi exponenţial după această grupă, astfel încât incidenţa anuală a cestora la femeile de 80 de ani este de 20-25% (9). În studiul nostru, deoarece mai mult de jumătate dintre pacienţi au avut vârsta sub 70 de ani, este de aşteptat ca modificările densitometrice să fie mai puţin frecvente, fapt remarcat şi din înregistrările scorului T, sub -2 la numai 9,2% dintre investigaţi. *Greutatea corporală* a fost studiată şi de alţi autori (10) remarcându-se faptul că luarea în greutate este direct corelată cu DMO, astfel încât obezitatea se constituie ca factor protector. Majoritatea pacienţilor (83,6%) din lotul nostru au avut o greutate care depăşea valoarea de 60 de kg la o înălţime medie de 1,60 m, ceea ce pledează pentru o posibilă reducere a scorului total de risc şi prin contribuţia acestui factor. Deşi *consumul de cafea, tutun şi alcool* a fost implicat în progresia osteoporozei (11, 12) nu s-a dovedit relevant în lotul studiat. În schimb, consumul redus de lactate şi, implicit, aportul deficitar de calciu s-a înregistrat la 69,7% dintre investigaţi, ceea ce poate constitui, în timp, un factor care să crească probabilitatea modificărilor specifice osteoporozei. Aportul corespunzător de calciu şi vitamina D din alimentaţie sau suplimentarea acestora la o populaţie urbană cu un comportament alimentar lipsit de o dietă bogată în produse lactate ar constitui o recomandare judicioasă, inclusiv în cazurile în care valoarea DMO este încă în limite normale (13). *Antecedentele eredo-colaterale şi cele personale* cu risc, semnalate la mai puţin de un sfert dintre cei intervievaţi, au probabilitatea ca, în timp, să dobândească o importanţă semnificativă pentru creşterea riscului, ca urmare a asocierilor multiple care pot apare pe parcursul înaintării în vârstă (14). O monitorizare a acestei cohorte incluse în studiu constituie o recomandare în scopul depistării persoanelor în momentul agregării riscului, prin cumularea mai multor factori, inclusiv a celor din categoria antecedentelor personale. În urma evaluării *scorului global*, se remarcă faptul că jumătate dintre persoanele intervievate au înregistrat un punctaj sub valoarea de risc crescut (până la 12), ceea ce se corelează şi cu *rezultatele examenelor densitometrice (scorul T, DMO, STI)* care s-au situat, în proporţie de aproximativ 40%, la valori normale. Totuşi, este de remarcat faptul ca pacienţii cu valori limită sau peste 12 ale punctajului calculat, şi fără modificări densitometrice la momentul evaluării, pot fi consideraţi ca viitoare persoane cu o probabilitate crescută de invaliditate, prin facturi osteoporotice (15,16).

CONCLUZII

1. Riscul modificărilor osoase specifice osteoporozei a fost redus în populaţia urbană studiată reprezentată, în majoritate,

de persoane cu vârste de până la 70 de ani.

2. Se remarcă o concordanţă între probabilitatea redusă de osteoporoză, evaluată în urma calculării scorului global de risc, şi rezultatele indicatorilor măsuraţi prin metoda osteodensitometrică.

3. Monitorizarea populaţiei feminine din mediul urban este utilă mai ales prin semnalarea unui consum scăzut de calciu şi minerale, ca urmare a unei alimentaţii deficitare în aceşti factori implicaţi direct în protecţia faţă de osteoporoză.

4. S-a evidenţiat o complianţă relativ mare a populaţiei pentru astfel de evaluări, fapt pozitiv care trebuie să stimuleze derularea unor programe mai extinse de screening prin metoda fişei epidemiologice sau a înregistrărilor imagistice.

BIBLIOGRAFIE

1. Dargent-Molima P. Epidemiology and risk factors for osteoporosis. *Rev Med Int* 2004 ; 25 (suppl 5) : S517-S525.
2. *** Rapport sur la Santé dans le Monde. *La vie au 21-eme siecle. Une perspective pour tous*. OMS, 1998.
3. *** Evaluation du risque de fracture et son application au depistage de l'osteoporose postmenopausique. *Serie Rapp Tech OMS* 1994, 873-920.
4. Murillo UA, Carraza LS, Martinez TN et al. Determination of the sensitivity and specificity of an osteoporosis risk factor questionnaire. *Ginecol Obstetr* 2000 ; 68 : 408-415.
5. Gălăşanu C. Oseoporoza. In : Zbranca E editor. *Endocrinologie, ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*. Iaşi : Ed. Polirom, 1994, 150-154.
6. Gălăşanu C. *Osteodensitometria*. DXR-BMD. Iaşi : Ed. Universitară ''Gr.T. Popa''. 2004.
7. Wolf RL, Zmuda JM, Stone KL et al. Update on the epidemiology of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2000 ; 2 (1) : 74-86.
8. Menunier PJ. Evidence - based medicine and osteoporosis : a comparison of fracture risk rediction data from osteoporosisi randomised clinical trials. *IJCP* 1999 ; 53 (2) : 1-7.
9. Johnell O. The apparent incidence of hip fracture in Europa : a study of national register sources. *Osteoporosis Int* 1992 ; 2 : 298-302.
10. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM. The effect of obesity on postmenopausal bone loss and risk of osteoporosis. *Adv Nutr Res* 1994 ; 9 : 257-271.
11. Bensen R, Adachi JD, Papaioannou A et al. Evaluation of easily measured risk factors in the prediction of osteoporotic fractures. *BMC Musculoskelet Dosord* 2005 ; 6 : 47.
12. Henderson LB. Adams JS, Goldstein DR et al. A familial risk profile for osteoporosis. *Genet Med* 2000 ; 2 (4) : 222 225.
13. Massey LK. Prespectives. Caffeine and bone directions for research. *J Bone Miner Res* 1991 ; 6 : 1149-1151.
14. Michaelsson K, Bergstrom K, Holmberg L et al. A high dietary calcium intake is needed for positive effect on bone density in Swedish postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997 ; 7 (2) : 155-161.
15. Saadi HF, Reed RL, Carter AO et al. Bone density estimates and risk factors for osteoporosis in young women. *East Mediter Health J* 2001 ; 7 (4-5) : 730-737.
16. Stevenenson JC, Kanis JA, Christianses C. Bone density measurement. *Lancet* 1992 ; 399 : 370-371.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

APORTUL EXAMENULUI CT ŞI AL EXAMENULUI ANATOMOPATOLOGIC ÎN DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR SINUSULUI CAVERNOS

Danisia Haba[1], Anca Indrei[2], Gabriela Florenţa Dumitrescu[3], V. Cuvinciuc[1], C. Costea[4], S. Popa[4], D. Costin[4]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Radiologie oro-maxilo-facială şi Neuroradiologie
2 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
4 Disciplina de Oftalmologie
Spitalul Clinic de Urgenţă " Sf. Treime " Iasi
3 Laboratorul de Anatomie patologică

CLINICAL, IMAGING AND HISTOLOGICAL FINDINGS IN UNILATERAL TUMORAL EXOPHTALMY (Abstract) : This study presents the CT imaging and histological aspects of a lot of cavernous sinus disease that include primary and secondary neoplastic processes, congenital lesions, infectious and inflammatory processes, and vascular abnormalities. **Material and methods** : All 47 patients were CT explored with and without intravenous contrast, using specific protocols for orbit and brain. We studied the topography of the tumors, their impact to neighborhood regions and post-treatment results. For ali patients we performed histological examination. **Results** : We found 26 cases with selar origin of the tumor and 21 cases of paraselar origin, with a significant extension in 22 cases. The most frequent histologic type of tumors were represented by hypophysar adenoma (17 cases), followed by meningiomas (9 cases) and cranio pharyngiomas (5 cases). **Conclusions** : CT imaging allows a fast and accurate analysis of selar and paraselar tumors, with a tumor extension assessment. The clinical and imagistic diagnosis is confirmed by histological examination. **Key words** : CAVERNOUS SINUS DISEASE, CT, HISTOLOGICAL EXAMINATION

Examenul CT realizat iniţial la pacienţii cu suspiciune clinică de afectare a sinusului cavernos poate orienta spre o patologie variată incluzând leziuni tumorale benigne sau maligne, leziuni congenitale, procese inflamatorii sau leziuni vasculare (1). Toate aceste afecţiuni frecvente sau rare situate la nivelul sinusului cavernos pot fi cel mai bine evidenţiate de un examan CT spiral cu produs de contrast şi de reconstrucţiile bidimendionale sau tridimensionale. În cazul afecţiunilor vasculare examenul trebuie completat cu un examen angio-CT. Această tehnică permite vizualizarea simultană a anevrismului sau a componentelor arterială şi venoasă ale fistulei, precum şi a parenchimului cerebral adiacent. Anevrismele paraselare pot fi asfel evaluate cu precizie din punct de vedere al morfologiei sacului anevrismal, al dimensiunilor coletului, al dimensiunilor carotidei interne şi a prezenţei calcificărilor care influenţează în mod direct alegerea materialului de embolizare sau a metodei operatorii(2).

Prezentăm importanţa examenului CT şi a examenului anatomopatologic în diagnosticul diferitelor afecţiuni ale sinusului cavernos. Leziunile descoperite clinic şi imagistic au fost analizate în vederea stabilirii diagnosticului şi a managementului terapeu-

tic, dar confirmarea diagnosticului clinico-imagistic este rezultatul examenului anatomo-patologic.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au analizat dosarele clinice, imagistice si rezultatul anatomo-patologic la un număr de 47 pacienţi exploraţi clinic si imagistic în Clinica Oftalmologie II şi în Clinica Radiologie II din Spitalul Clinic de Urgenţă " Sf. Treime " Iaşi în perioada ianuarie 2002-ianuarie 2007.

Au fost studiaţi doar pacienţii care aveau examenul CT efectuat cu aparatele Siemens Emotion si Philips Aura, care au fost operaţi sau biopsiaţi şi care aveau rezultatele anatomo-patologice. Protocoalele de explorare CT au variat în funcţie de aparatul utilizat şi de regiunea explorată. Pentru orbită s-au folosit achiziţii secvenţiale cu secţiuni de 3mm cu intervale de 3 mm, realizate nativ şi post-contrast, respectiv achiziţii spirale cu secţiuni de 1,5 mm cu intervale de 1 mm. Explorarea cerebrală supraorbitară a fost realizată cu secţiuni de 3 mm şi intervale de 7 mm. La 5 pacienţi explorarea a fost completată de un examen angio-CT protocolul a inclus secţiuni del mm, cu pitch de 1,5 mm/sec şi reconstrucţii de 1 mm. Am folosit 120 ml OMNIPAQUE 300 mg/ml, injectată cu un debit de 3,5 - 4 ml/sec; cu un injector automat. În funcţie de vârsta pacientului am scanat la 16-18 secunde de la începerea injectării substanţei radioopace. Studiul angioCT s-a realizat analizând atât imaginile sursă cât şi a reconstrucţiilor bidimensionale (2D) (multiplanar reconstruction - MPR, maximum intensity projection-MIP) şi a celor tridimensionale (3D) (surface shaded display-SSD, direct volume rendering-dVR) (3,4).

REZULTATE

23 femei si 24 bărbaţi cu simptome variate şi vârste cuprinse între 22 luni şi 83 de ani au fost exploraţi clinic şi computer-tomografic fiind operaţi în Spitalul Clinic de Urgenţă " Sf. Treime " Iaşi în perioada ianuarie 2002 - ianuarie 2007.

Au fost evidenţiate prin achiziţiile directe CT şi prin reconstrucţiile 2D realizate diferite leziuni: 17 adenoame hipofizoare, 9 meningioame, 4 schwanoame, 5 craniofaringioame, 4 anevrisme, 3 metastaze, 2 fistule carotido-cavernoase, 1 caz cu inflamaţie cronică nespecifică (Sindrom Tolosa Hunt) ,1 caz de gliom optochiasmatic şi 1 caz de fibrosarcom.

Aspectele clinice întâlnite la examenul oftalmologic au variat în funcţie de dimensiunea formaţiunii tumorale: exoftalmii grad I-IV, chemozis, scăderea acuităţii vizuale, modificări ale motilităţii globului ocular cu diplopie şi strabism, modificări pupilare, unele urmate ulterior de atrofie optică, tulburări de câmp vizual şi algii faciale.

În cele 47 de cazuri studiate examenul CT a evidenţiat: originea leziunii selară (n=26 cazuri), paraselară (n=21 cazuri), extensia formaţiunii tumorale extensie superioară (n=7), extensie inferioară (n=6), extensie externă (n=6), extensie anterioară (n=7), extensie posterioară (n=7). Numai în 22 cazuri s-a întâlnit o extensie importantă, 8 din aceste cazuri fiind meningioame, 5 macroadenoame hipozare, 4 craniofaringioame, restul fiind reprezentate de 3 schwanoame, 1 fibrosarcom, 1 un caz de gliom optochiasmatic.

Leziunile cel mai frecvent întâlnite selar şi extinse în sinusul cavernos au fost reprezentate de macroadenoamele hipofizare (fig. 1). Acestea au avut dimensiuni şi extensii variate, au determinat erodarea moderată a pereţilor şeii turceşti dar au păstrat integru diametrul arterei carotide.

În nouă cazuri cu exoftalmie unilaterală şi modificări moderate ale acuităţii vizuale, examenul CT a evidenţiat o formaţiune tumorală, intens iodofilă, cu aspect nodular sau "în placă", dezvoltată la nivelul menin-

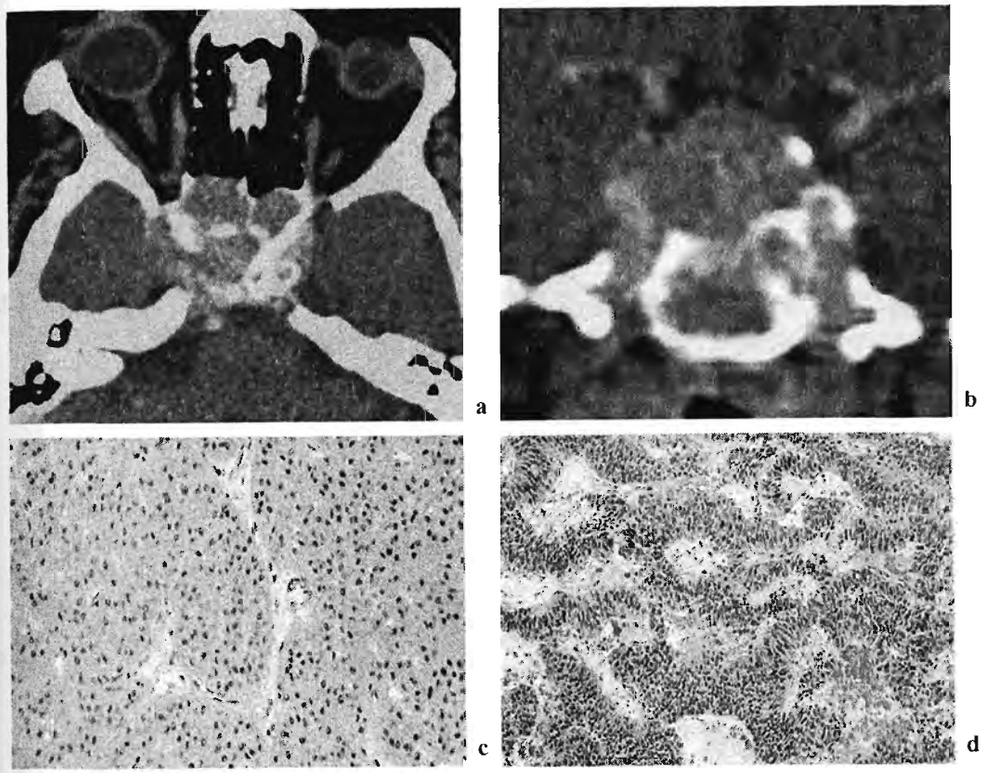


Fig. 1. Macroadenom hipofizar. Secţiunile axiale şi reconstrucţia frontală (a, b) evidenţiază extensia leziunii moderat iodofile în sinusurile cavernoase, supraselar şi posteroselar cu erodarea dorsumului selar, dar fără afectarea diametrului arterei carotide intrasinusale. Histopatologic se evidenţiază celulele eozinofile (PAS x20) (c) şi aranjarea trabelulară a macroadenomului (HE x10) (d)

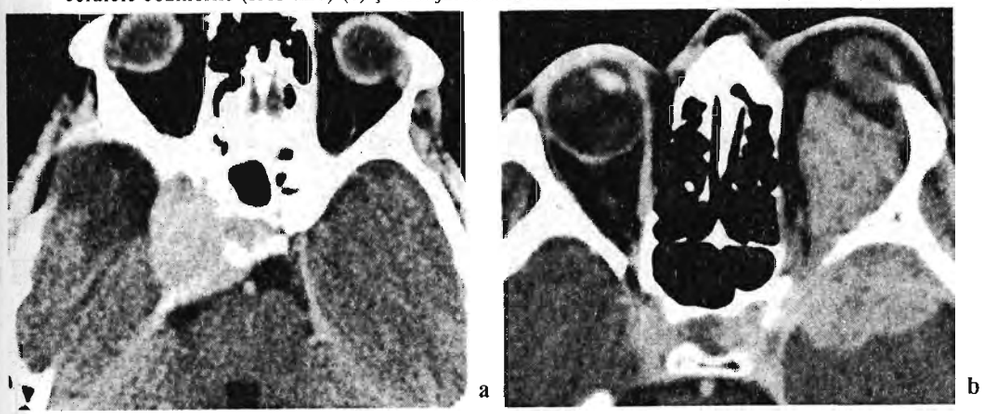


Fig. 2. Meningiom de sinus cavernos, respectiv de mică aripă sfenoidală. CT axial post contrast în fereastră tisulară evidenţiază tumora intens iodofilă, omogenă, bine delimitată, cu o extensie locală (a) sau orbitară şi în fosa temporală stângă (b)

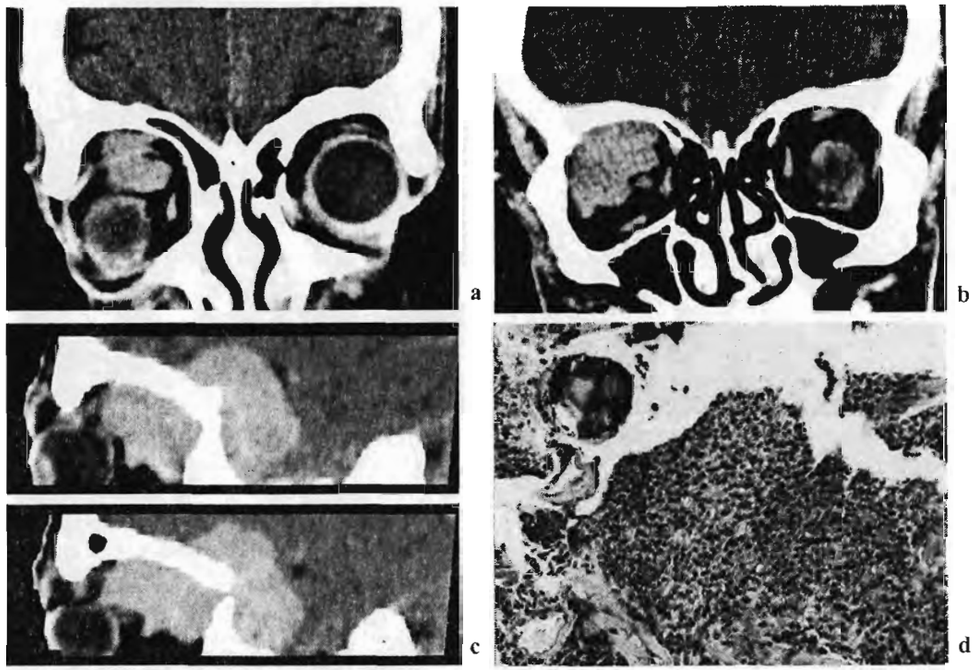


Fig. 3. Meningiom de sinus cavernos. Reconstrucţiile 2D în plan frontal (a, b) şi sagital (c) au evidenţiat efectul de masă al tumorii, deplasarea nervului optic şi a muşchilor. d. Meningiom meningotelial (HE x10)

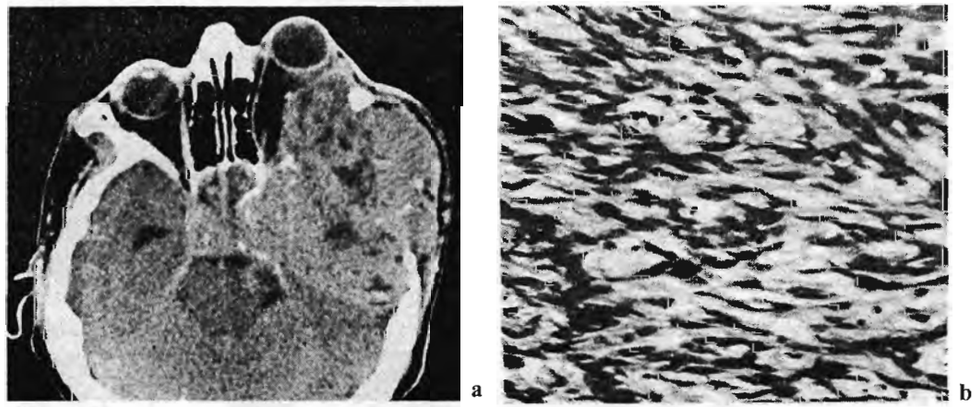


Fig. 4. Fibrosarcom maxilar stâng extins intraorbitar şi intracranian-selar şi paraselar. a. CT axială post contrast : leziune gigantă neomogenă, moderat iodocaptantă, cu liză importantă a structurilor osoase vecine şi invazie orbitară, extra- şi intracraniană, determinând exoftalmie importantă si deplasând medial nervul optic stâng. b. Fibrosarcom (HE x40)

gelui adiacent sinusului cavernos drept (fig. 2 a), respectiv a aripii stângi a sfenoidului (fig. 2 b), prezentând bază largă de implantare şi o extensie variată intracraniană paraselar dreptă (fig. 2 a), iar în puţine cazuri intraorbitară şi intracraniană, cum

este cazul menigiomului de aripă sfenoidală stângă prezentat în al doilea caz (fig. 2 b). De multe ori aceste tumori sunt parţial rezecate şi prezintă o continuare de evoluţie care trebuie urmărită anual şi evaluată decizia de reintervenţie operatorie în funcţie de tipul histopatologic al meningiomului.

Secţiunile coronale postcontrast şi reconstrucţiile 2D în plan sagital au evidenţiat efectul de masă al tumorii, deplasarea nervului optic şi a muşchiului drept extern, cât şi lărgirea fantei sfenoidale (fig. 3 a, b, c).

Am întâlnit şi un caz foarte rar de leziune tumorală cu punct de plecare la ni-

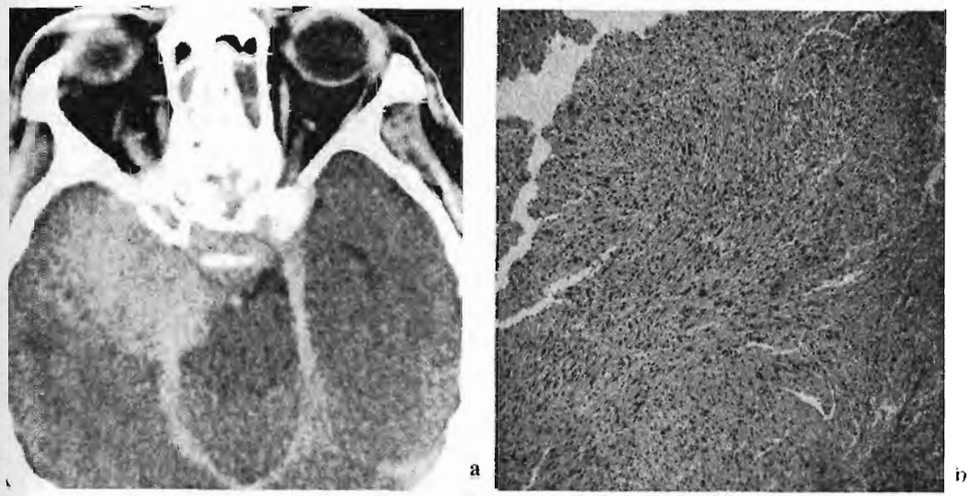


Fig. 5. Schwanom de trigemen drept, extins selar şi para selar. a. CT axială post contrast : neoformaţie omogenă, iodocaptantă, cu extensie intracraniană, selară şi para selară. .b Schwanom cu celule atipice (reticulină x20)

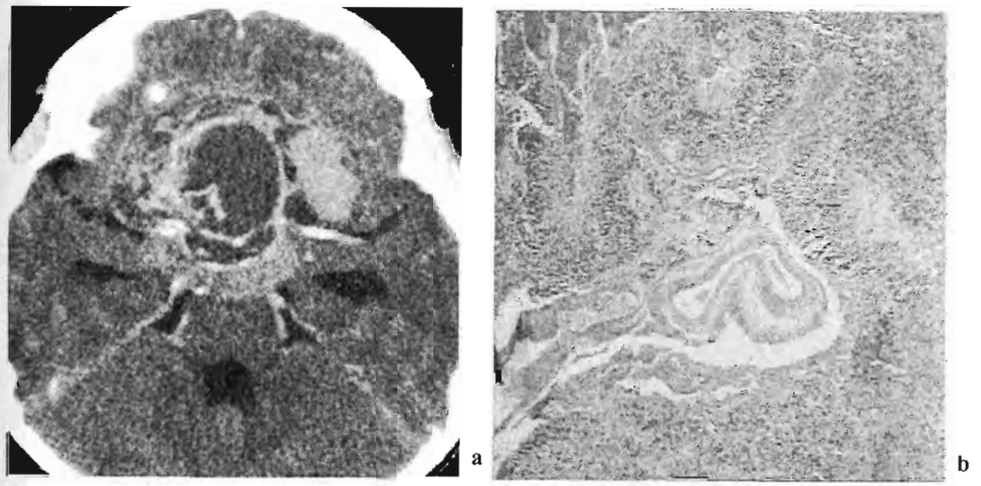


Fig. 6. Gliom opto-chiasmatic. a. CT axială post contrast : neoformaţie iodocaptantă selară, supraselară, latero-selară, opto-chiasmatică, iodofilă, neomogenă, cu zone tisulare cu necroză centrală şi mici formaţiuni chistice. b. Gliom optochiasmatic (HE x10)

velul sinusului maxilar cu o voluminoasă extensie orbitară şi intracraniană, care s-a prezentat la examenul CT ca o neoformaţie de dimensiuni mari, moderat iodofilă, cu zone de necroză intratumorală, mici calcificări şi dezvoltare importantă atât în sinusul maxilar cât şi intraorbitar, intracranian, selar, para şi latero-selar (fig. 4 a, b).

Într-un alt caz, cu evoluţie clinică de lungă durată (6 ani), prezentând clinic diplopie şi algie facială prin interesarea trigemenului, examenul CT a evidenţiat o neoformaţie gigantă cu punct de plecare lateroselar drept, extins selar şi intracranian dar şi posterior în cisternele de la bază, care anatomopatologic s-a demonstrat a fi un schwanom de trigemen, cu celule atipice, dezvolat în jurul sinusului cavernos (fig. 5 a, b).

La un pacient cu exoftalmie moderată

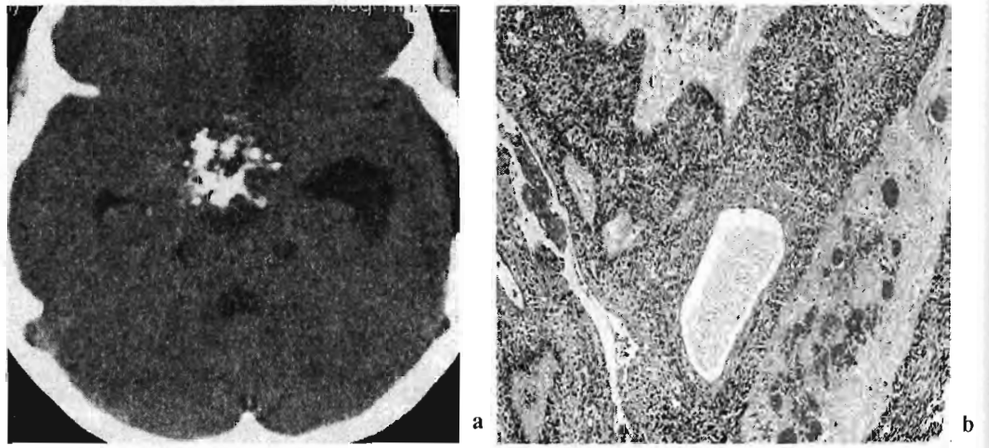


Fig. 7. Craniofaringiom. a. CT axială post contrast : voluminoasă masă tumorală supraselară, heterogenă, cu multiple zone calcificate şi o mică componentă tisulară, cu densitate intermediară între lichidul cefalorahidian şi parenchimul sănătos, care exercită efect de masă asupra structurilor supraselare şi se extinde la regiunea găurii lui Monro. b. Craniofaringiom (HE x20)

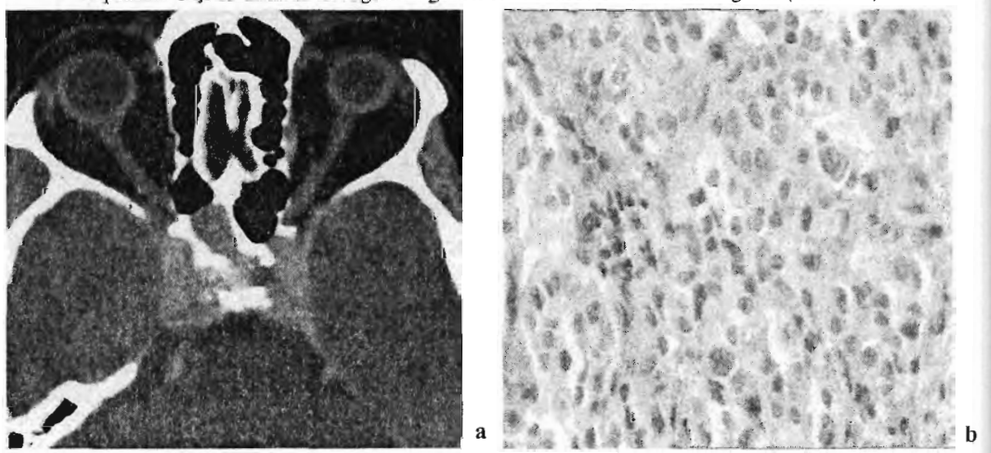


Fig. 8. Metastază. a. CT axială post contrast : neoformaţie iodocaptantă selară şi latero-selară dreaptă, intens iodofilă. b. Metastază de neoplasm bronhopulmonar (HE x20)

unilaterală, în vârstă de 22 luni, explorarea CT a relevat o leziune iodocaptantă, neomogenă situată intranian, opto-chiasmatic, cu manifest sindrom de hipertensiune intracraniană, la care examenul anatomopatologic confirmă suspiciunea clinică şi imagistică de gliom opto-chiasmatic (fig. 6 a, b).

La copii dar şi la un adult în vârstă de 50 de ani care prezentau scăderi ale acuităţii vizuale, diplopie şi edem papilar am întâlnit leziuni bine delimitate, situate selar, laterosau supraselar, prezentând componente mixte tisulare şi chistice, cu voluminoase calcificări peritumorale, cu zone tisulare moderat iodofile şi cu extensii supra şi lateroselare, caracteristice pentru caraniofaringiom (fig. 7).

Dintre leziunile rar întâlnite amintim metastazele (fig. 8), care au fost observate la paciente cu antecedente de neoplasm de sân sau bronhopulmonar (5,6). Leziunea CT nu are nimic caracteristic pentru o metastază, fiind remarcată ca o asimetrie de sinus cavernos, intens iodofilă la o persoană cunoscută cu un neoplasm, tratat chirurgical sau radio/chimioterapeutic.

Nu putem omite dintre leziunile rare fistula carotido-cavernoasă (fig. 9) pe care am constatat-o la o femeie de 57 de ani, victimă a unui accident de circulaţie. Pacienta prezenta o fistulă cu drenaj anterior şi posterior , cu semne oculare în prim plan : exoftalmie pulsatilă homolaterală, însoţită de alte semne ale turgescenţei venelor oculare : chemozis, congestie conjuctivală.

Examenul CT a demonstrat dilatarea sinusului cavernos afectat, a venelor intraorbitare (vena oftalmică superioară şi inferioară). Explorarea angio-CT a permis evidenţierea dilatării sinusului cavernos şi precizarea drenajului către vena oftalmică superioară şi sinusul sfenoparietal.

Singurul sindrom Tolosa-Hunt l-am întâlnit la o pacientă tânară, de 37 de ani, care s-a prezentat cu durere intermitentă retro-orbitară stângă, oftalmoplegie a nervilor III,.IV,.VI, chemozis şi exoftalmie gradul I. Răspunsul prompt la steroizi şi aspectul CT (fig. 10) au orientat către un diagnostic corect.

Deşi des intâlnite anevrismele carotidei interne intracevernoase ridică mereu probleme de diagnostic şi mai ales de tratament. Ele reprezintă aproximativ 3% până 11% din anevrismele intarcraniene şi pot fi congenitale sau aterosclerotice. Dezoltate intra şi lateroselar anevrismele carotidiene determină rar hemoragie subarahnoidiană, dar mult mai frecvent oftalmoplegie şi scădere a acuităţii vizuale. La CT, anevrismele

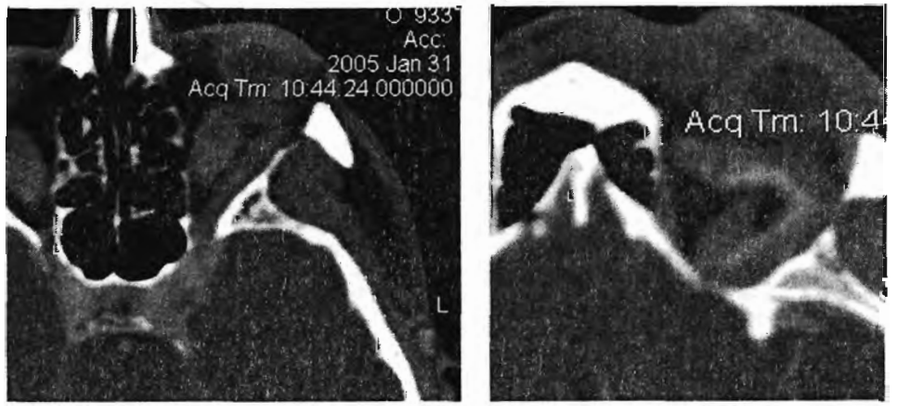


Fig. 9. Fistulă carotido-cavenoasă. Angio-CT care evidenţiază dilatarea sinusului cavernos stâng, drenajul către vena oftalmică superioară şi sinusul sfenoparietal

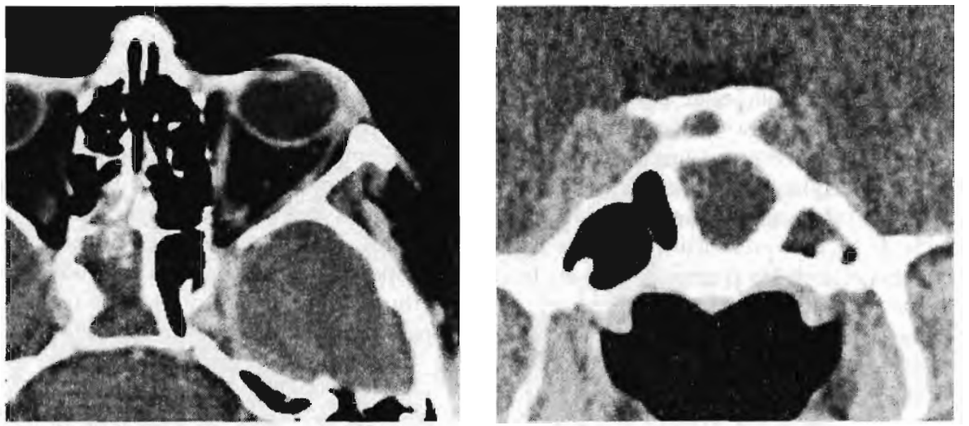


Fig. 10. Sindrom Tolosa-Hunt. CT axială post contrast: masă iodofilă care lărgeşte sinusul cavernos stâng, se extinde către apexul orbitar şi fisura orbitară superioară, cu exoftalmie gradul I, fiind acompaniată de o afectare inflamatorie cronică a sinusului sfenoidal drept

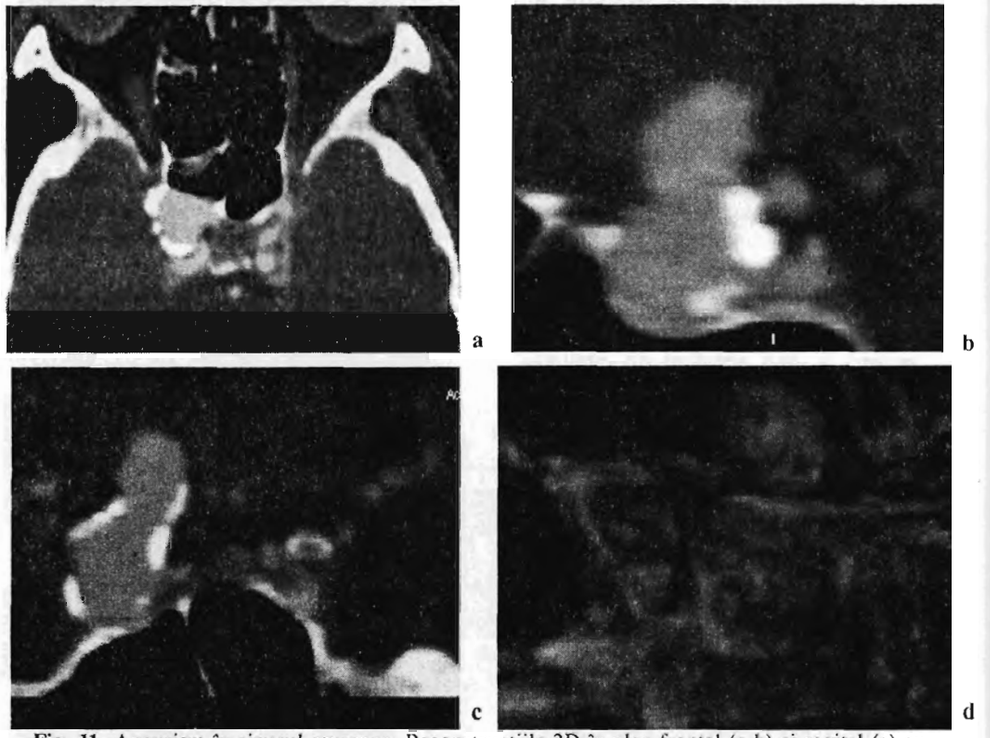


Fig. 11. Anevrism în sinusul cavernos. Reconstrucţiile 2D în plan frontal (a,b) şi sagital (c) au evidenţiat efectul de masă al anevrismului arterei carotide drepte, la nivelul sinusului cavernos drept, calcificările din jurul lumenului şi dimensiunea anevrismului. Reconstrucţiile 3D VRT (d) au fost utile pentru vizualizarea precisă şi în perspectivă a leziunii, dar şi pentru evaluarea morfologiei sacului anevrismal, a calibrului vasului de origine şi a poziţiei în raport cu sinusul cavernos

sunt hiperdense, însoţite de erodare sau lărgire a procesului clinoidian anterior, cu calcificări de-a lungul pereţilor anevrismului. Contrastul din anevrismul latroselar face ca un radiolog începător să considere asimetria sinsului cavernos drept un meningiom sau macroadenom hipofizar dezvoltat excentric (6).

Dacă se realizează însă un angio-CT (fig. 11 a, b, c, d) se poate evidenţia cu precizie morfologia sacului anevrismal, a dimensiunilor coletului, a dimensiunilor carotidei interne şi a prezenţei calcificărilor care influenţează în mod direct alegerea materialului de embolizare sau a metodei operatorii. Reconstrucţiile 2D şi 3D sunt esenţiale în stabilirea corectă a protocolului terapeutic.

CONCLUZII

Examenul CT spiral permite o analiză rapidă, precisă şi corectă a leziunilor selare şi paraselare, o evaluare corectă a extensiei leziunilor şi o orientare către un diagnostic imagistic.

Leziunile sinusului cavernos sunt variate şi necesită o explorare clinică şi imagistică minuţioasă pentru a stabili corect managementul terapeutic.

Confirmarea diagnosticului clinico-imagistic este rezultatul examenului anatomopatologic.

BIBLIOGRAFIE

1. Patrick MF et.al. Imaging of sellar and parasellar pathology. *Radiol Clin N Am* 1999; 37: 101-121.
2. Villablanca JP et al. Detection and characterization of very small cerebral aneurysms by using 2D and 3D helical CT angiography. *AJNR* 2002; 23: 1187-1198.
3. Alexander AL et al. Neurovascular magnetic resonance and computed tomographic angiography. In: Orrison WW editor. *Neuroimaging*. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
4. Tomandal BF et al. CT Angiography af intracranial aneurysms: a focus on postprocessing. *Radiographics* 2004; 24: 637-655.
5. Osborn AG et al. *Diagnostic imaging. Brain*, AMIRSYS, 2004.
6. Barckovich AJ et al. *Pediatric Neuroimaging*. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.

NOUTĂŢI

PROTOCOL TERAPEUTIC COMBINAT ÎN GINGIVITA DESCUAMATIVĂ CRONICĂ DEZVOLTATĂ ÎN CONTEXT DE LICHEN PLAN ORAL

Gingivita descuamativă cronică, entitate caracterizată prin eritem, ulceraţie şi descuamare la nivelul gingiei libere şi ataşate, este uzual expresia unei boli sistemice distincte + de exemplu, lichenul plan oral. Studiul realizat a vizat validarea unui protocol terapeutic pentru gingivita descuamativă cronică dezvoltată în context de lichen plan oral. Acest protocol, bazat pe menţinerea unui status igienă orală la standard profesional şi aplicarea de corticosteroizi topici, a fost aplicat unui lot de 30 de pacienţi. Evaluarea s-a realizat prin intermediul indexului de placă şi al sângerării la sondaj - la momentul începerii tratamentului şi după trei luni. Rezultatele au arătat, pentru ambii parametri, valori semnificativ statistic scăzute după tratament, autorii susţinând eficienţa tratamentului combinat (Guiglia R, Di Liberto C, Pizzo G et al. A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2007; 36 (2): 110-116).

Irina-Draga Căruntu

PLANIFICAREA ŞI EVALUAREA PLANURILOR DE TRATAMENT ÎN RADIOTERAPIA CONFORMAŢIONALĂ PRIN MODULAREA INTENSITĂŢII ÎN FASCICOL PENTRU VOLUME SIMPLE SAU COMPLEXE

Elena Muşat
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (ESTRO)
Radiotherapie et Oncologie Bruxelles

CASE SOLUTION AND PLAN EVALUATION IN INTENSITY MODULATION RADIOTHERAPY FOR SIMPLE AND COMPLEX VOLUMES (Abstract): The objective of the study was to evaluate the feasibility of the high dose IMRT pacification in small and medium volumes, simples and complexes. **Material and method**: The European Society of Therapeutic Radiation Oncology yearly organizes the course of IMRT. We detail the clinical case solution plans realised for two cases proposed in 2003: locally relapsed lung cancer (first case) and ethmoidal cancer (second case). The prescribed doses were 80 Gy in the lung cancer and 70 Gy in the ethmoid cancer. To the choice of the number and beam direction is added the low tolerance of surrounding normal tissue, the respiratory movement in the lung case and the high tissue heterogeneity, which modify the dose distribution in these regions. For the plans evaluation we used the dose homogeneity (U) in treated volume (PTV), the cover factor (FC), the normal tissue spare factor (FP) and the conformity index (CI). 1 is considered optimal value for FC, FP and CI. **Results**: In the first case, the plan with five beams symmetric displayed improved the homogeneity in the PTV (of 0.3%) and the FP (of 24%) and thus, slightly improved CI (0.7 vs. 0.6) when compared with the "beam eye view technique". The last plan decreased the dose at the oesophagus, lung and cardiac volume but the general tissue spare (FP) significantly decreased. In the second case we used five symmetric displayed beams as standard plan. Adding a no-coplanar field oblique anterior and using a smaller PTV contribute to slightly improve the conformity index with the same factor (0.70, 0.71 vs. 0,67 respectively). **Conclusion**: Reduced PTV, symmetric displayed coplanar beams and a limited number of non-coplanar beams can contribute to improve the IMRT plan quality in small to medium PTV's simple or complex. **Key words**: RADIOTHERAPY, INTENSITY MODULATION, COMPLEX VOLUMES, SIMPLE VOLUMES

Radioterapia postoperatorie a recidivelor localizate (de exemplu recidive mediastinale în cancerele pulmonare) poate reprezenta un model de irradiere a volumelor mici simple. In acelaşi timp radioterapia postoperatorie a cancerului etmoidal poate reprezenta un model de iradiere pentru volume mici, de formă complexă. In ambele cazuri doza de iradiere este limitată de toleranţa organelor critice din vecinătatea volumului tratat.

În fiecare an Societatea Europeană de RadioTerapie şi Oncologie (ESTRO) organizează cursul de radioterapie prin modularea intensităţii în fascicol (IMRT). Radioterapia prin modularea intensităţii poate permite escaladarea dozei fără o creştere semnificativa a dozei la nivelul ODR (1). Diferite cazuri clinice sunt prezentate ca exerciţiu de pregătire pentru planificare în radioterapia modernă. Participanţii trebuie să propună soluţii optimale pentru fiecare

caz în parte. În acest manuscript detaliez planurile opţionale de tratament în IMRT pe care le-am realizat pentru două dintre cazurile clinice propuse în anul 2003.

MATERIAL ŞI METODĂ

Partea practică a acestui studiu a fost realizată în cursul stagiului de perfecţionare în Departamentul de Radioterapie a Institutului Bergonie din Bordeaux. Pentru planificare am utilizat sistemul Eclipse Helios versiunea 7.1.35 care permite planificarea inversă în tehnica dinamică în „fereastră glisantă" (sliding window).

Pentru delimitarea volumelor clinic (CTV) sau macroscopic (GTV) respectiv s-au utilizat imaginile scaner (CT) şi RMN-ul diagnostic postoperator, preoperator şi datele clinice ca tipul şi extensia intervenţiei chirurgicale şi rezultatul detaliat anatomopatologic. Aceste volume au fost propuse de către organizatori, conturate şi imprimate pe imaginile de CT postoperator şi nu au putut fi modificate. Volumul ţintă previzional (PTV) este obţinut prin expansiunea automată a volumului anatomoclinic prin adăugarea unei margini. Această margine ţine cont de erorile de repoziţionare pe masa de tratament şi depinde de sistemul de contenţie disponibil.

In cazul recidivei mediastinale localizate, am urmărit determinarea balisticii care oferă cea mai bună distribuţie a dozei în IMRT. In al doilea caz, pe lângă acest parametru, am urmărit să evaluez şi importanţa volumui total iradiat (PTV) în distribuţia dozei. De aceea am utilizat balistica de bază coplanară aplicată pe un două volume ţintă obţinute folosind două margini de expansiune diferite pentru acelaşi CTV.

Am folosit recomadările ICRU 50-62 pentru o prescripţie a dozei de 100% în PTV cu o variaţie accepatbilă de -5% şi +7% (2,3).

Constrângerile de doză pentru principalele ODR recomandate au fost: chiasma optică, nervii optici, trunchiul cerebral nu pot depăşi 60 Gy, măduva spinării nu poate depăşi 50 Gy. O treime din esofag, o treime din volumul cardiac nu pot primi peste 60 Gy fiecare (4). Tot volumul cardiac nu poate depăşi 40 Gy. Volumul pulmonar care primeşte 20Gy trebuie să fie sub 37% (5,6). Superpoziţiile între volumul ţintă previzional şi ODR sunt descrise pentru fiecare caz în parte.

DEFINIŢIA FACTORILOR UTILIZAŢI ÎN EVALUAREA PLANURILOR

Acest studiu se bazează pe compararea histogramelor doză-volum. Pentru compararea planurior de tratament am utilizat doza maximă (Dmax), doză medie în PTV (Dmed), omogeneitatea dozei în PTV (U), factorul de acoperire al PTV (FA), factorul de protecţie a ţesuturilor sănătoase (FP) şi indicele de conformitate (IC) (7).

Omogeneitatea dozei în volumul ţintă este definit prin formula:

$$U = \frac{D5 - D95}{Dmedie}$$

Unde D5 şi D95 sunt dozele primite de 5% şi respectiv 95% din PTV.

Factorul de acoperire (FC) corespunde raportului între volumul ţintă care primeşte cel puţin 95% din doza prescrisă şi volumul ţintă total:

$$FA = \frac{\text{Volum PTV care primeste 95\% din DT}}{\text{Volum total PTV}}$$

Factorul de protecţie a ţesuturilor sănătoase corespunde volumului de ţesut sănătos care primeşte doza de referinţă „d" (95%) şi se exprimă prin formula următoare:

$$FP = 1 - \frac{\text{Volumul ODR care primeste doza "d"}}{\text{Volumul izodozei "d"}}$$

Izodoza de 95 % a fost reţinută ca doză de referinţă „d" pentru acest studiu.

Indicele de conformitate IC este un factor calitativ global definit ca produsul dintre factorul de acoperire FC si factorul de protecţie FP (IC = FC x FP). Rezultatele

sunt calculate pentru izodoza de 95% şi sunt prezentate în tabelul I şi II. Valoarea 1 este considerată ca optimală pentru IC, FC, FP.

VOLUME SIMPLE - RECIDIVĂ MEDIASTINALĂ LOCALIZATĂ

Caz clinic şi metodă

Un pacient de 51 de ani cunoscut cu BPOC a fost operat în urmă cu un an pentru adenocarcinom pulmonar lobar superior drept. Exereza chirurgicală a fost considerată macroscopic şi microscopic completă interesând tumora, grupul ganglionar mediastinal şi hilar drept (fig 1). In perioada de urmărire post terapeutică creşterea markerului sangvin carcino embrionar (CEA) a dus la diagnosticarea unei recidive mediastinale. Computer tomografia toracică a evidenţiat trei leziuni suspecte de 0.9, 2.5 şi 3 cm pre şi paratraheal drept. Mediastinoscopia cu biopsie a confirmat histologia de adenocarcinom. Examenul FDG-PET a confirmat diagnosticul CT arătând o activitate crescută de trasor radioactiv în regiunea mediastinală dreaptă. Pacientul a fost adresat pentru raditerapie definitivă curativă. În tratamentele cu scop curativ în tumorile pulmonare primare se administrează 60-66 Gy. Studii clinice de escaladă de doză au arătat posibilitatea de a creşte doza totală până la 80-102 Gy (8,9,10,11,12).

Date anatomice

Scanerul de planificare a inclus regiunea cuprinsă între cervix şi bazele pulmonare şi a fost realizat în decubitus dorsal şi respiraţie normală. GTV-ul propus a fost conturat ţinând cont de imaginile PET şi CT.

Volume şi margini

In acest caz volumul tumoral (GTV) desenează pe imaginile computer tomografice transverse o curbă regulată circulară determinând formă ovoidală (fig. 1. a şi b). CTV ul a fost obţinut prin expansiunea GTV cu o margine de 5 mm iar PTV-ul a fost obţinut prin expansiunea CTV-ului cu 5 mm. Volumul CTV şi PTV a fost de 140 cm^3 şi respectiv de 263 cm^3. Organele critice pe care le-am delimitat au fost: plămănii, cordul, esofagul, măduva spinării (şi canalul medular). În figura 1b este reprezentat tridimensional volumul ţintă anatomoclinic, volumul previzional şi organele de risc.

Planificare

Două planuri în IMRT au fost reţinute şi evaluate. Numărul de fascicule, balistica utilizată sunt prezentate în Tabelul I. Cele două planuri au folosit cinci fascicule coplanare, direcţionate de manieră conformaţională de tip „beam eye view" care exclude ODR din direcţia fasciculelor de tratament. A doua dispoziţie a fasciculelor a fost aleasă în formă de stea indiferent de pozitia ODR. In acest caz nu am utilizat fascicule non-

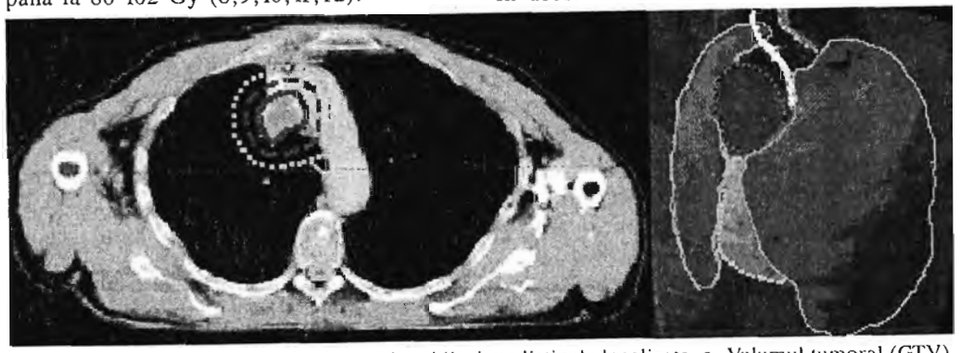


Fig. 1. Reprezentarea volumelor în cazul recidivei medistinale localizate. a. Volumul tumoral (GTV) ţintă anatomo-clinic (CTV) şi previzional (PTV) pe o seţiune transversă în centrul volumului ţintă. b. Reconstrucţia volumelor pe o proiecţie oblică în 3D

TABELUL I

Caracteristicile planurilor de tratament in recidiva pulmonară localizată

Nr	Balistică (5 Fx)	Dmax PTV/ 3D (Gy)	Dmed PTV(Gy)	D95 (Gy)	D5 (Gy)	Conformitate	U%	FA	FP	IC
1	Conformal "beam eye view"	112/112	100	70,2	84,9	1,2	1,4	0,88	0,69	0,6
2	Conformal simetric	109/109	97	71,5	82,2	1,2	1,1	0,75	0,93	0,7

coplanare pentru a evita iradierea suplimentară a ţesuturilor sănătoase (pulmon, cord) şi pentru a nu creşte inomogenitatea în PTV.

Pentru amândouă planurile prescrierea dozei în volumul ţintă a fost de 80 Gy în termeni de doză medie în 40 fracţii, 5 fracţii pe săptămână şi 2 Gy pe zi. S-au utilizat fotoni X de 6 MV. Conform ICRU 50-62 variaţia accepatabilă a dozei în PTV este de 76 Gy - 85.6 Gy.

Caracteristicile planurilor de tratament pentru acest volum simplu ovoidal sunt prezentate în tabelul I. utilizarea a cinci fascicule coplanare dispuse în mod simetric a ameliorat parametrii evaluaţi şi în special omogenitatea dozei în PTV şi o uşoară ameliorare a IC (plan 2, tab. I).

Constrângerile de doză impuse pentru ODR au fost respectate în ambele planuri. In primul şi al doilea plan o treime din esofag a primit 45 şi respectiv 53 Gy. Măduva spinării nu a depăşit 32 Gy şi respectiv 43 Gy. In ambele cazuri o treime din volumul cardiac a primit 2 Gy iar cordul intreg a primit 24 Gy. V20 Gy pulmonar a fost 29% şi respectiv 26%.

VOLUME COMPLEXE - CANCERUL DE SINUS ETMOID

Caz clinic şi metodă

Un pacient de 60 de ani a fost diagnosticat cu un adenocarcinom papilar invaziv, moderat diferenţiat de sinus etmoidal drept. Exereza chirurgicală a interesat tumora, sinusul etmoidal, cornetele nazale drepte, o parte a peretelui medial al sinusului maxilar drept şi al sinusului nazal

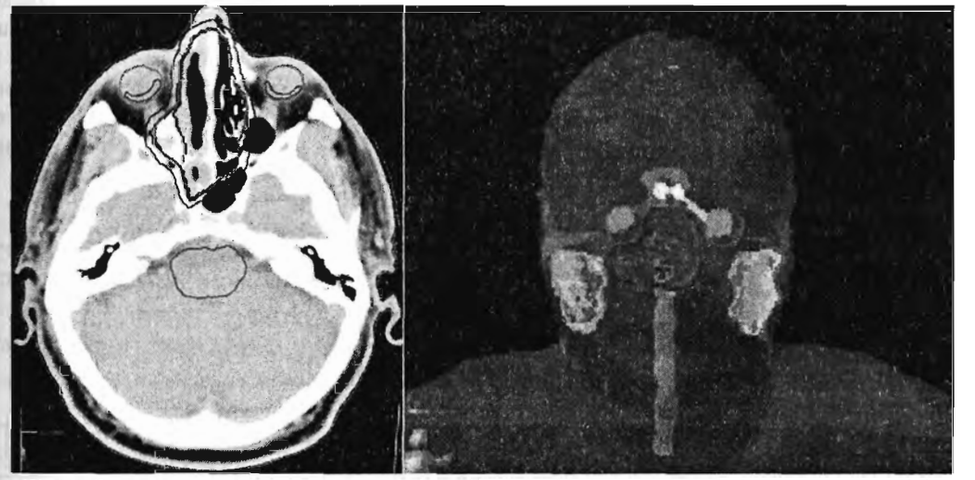


Fig. 2. Reprezentarea volumelor în cazul sinusului etmoidal drept. a. Volumul ţintă anatomo-clinic (CTV/roşu) şi previzional (PTV/bleu) pe o seţiune transversă în centrul volumului ţintă. B. Reconstrucţia volumelor pe o proiecţie frontală 3D

median, lamina papiraceea, până la aripile sfenoidului; exereza a fost considerată macroscopic şi microscopic completă (fig 2). În continuarea tratamentului s-a recomandat radioterapie postoperatorie pentru o doză totală de 70 Gy în 35 fracţii, 5 fracţii pe săptămână şi 2 Gy pe zi.

Date anatomice

Scanerul de planificare a inclus regiunea cuprinsă între vertex şi joncţiunea sterno-claviculară. Scanerul a fost realizat după chirurgie, în decubitus dorsal cu secţiuni de 2 mm în regiunea sinusurilor paranazale acoperind tot patul tumoral excizat continuând cu secţiuni de 5 mm înafara acestei regiuni. In total 89 imagini achiziţionate în mod helicoidal au fost propuse.

Volume şi margini

In acest caz volumul anatomo clinic desenează pe imaginile computer tomografice transverse o curbă neregulată de formă complexă (fig. 2 a şi b). Aceasta corespunde unei realităţi anatomice care determină un CTV şi un PTV puţin geometric.

Organele critice delimitate au fost: globul ocular, retina, nervii optici, cristalinul, chiasma optică, trunchiul cerebral, măduva spinării, glandele parotide. În fig. 2b sunt reprezentate tridimensional CTV, PTV şi ODR.

Planificare

Trei planuri în IMRT au fost reţinute şi evaluate. Numărul de fascicule, balistica utilizată şi volumul total al PTV sunt prezentate în tabelul II. Pentru toate planurile prescrierea dozei în volumul ţintă a fost de 70 Gy în termeni de doză medie în 35 de fracţii şi 2 Gy pe fracţie. S-au utilizat fotoni X de 6 MV. Conform ICRU 50 şi 60 variaţia accepatabilă a dozei în PTV este de la 66,5 Gy (puncte reci în PTV) la 74,9 Gy (puncte fierbinţi în PTV).

In primul timp am urmărit să observ dacă există un beneficiu în adăugarea unui fascicul oblic noncoplanar oblic supero-anterio-posterior la un plan standard de 5 fascicole coplanare (plan 2 vs. 1 în Tabelul II). In al doilea timp am urmărit optimizarea pe două PTV obţinute prin expansiunea aceluiaşi CTV cu două margini diferite de 5 şi 4 mm. Volumul obţinut pentru CTV a fost 82 cm^3 iar pentru PTV şi PTV' a fost de 144 cm^3 şi 115 cm^3 respectiv. Acelşi plan cu 5 fascicule coplanare a fost aplicat pe PTV şi PTV' respectiv (plan 3 vs. 1 în tabelul II). Indicii sunt comparaţi şi prezentaţi în tabelul II.

Rezultate

Caracteristicile planurilor de tratament sunt prezentate în tabelul II. In general constrângerile de doză impuse pentru ODR au fost respectate în cele trei planuri. Adăugarea unui fascicol noncoplanar a arătat o uşoară ameliorare a calităţii planului în termeni de FC, FP şi IC (planul 2 vs. 1). În al treilea plan am observat că pentru aceeaşi

TABELUL II

Caracteristicile planurilor de tratament in cancerul etmoidal

Nr	Nr Fx	Balistică	Margini CTV-PTV	PTV (cm^3)	Dmax PTV/3D(Gy)	Dmed PTV(Gy)	D95 (Gy)	D5 (Gy)	Conformitate	U%	FA	FP	IC
1	5	Conformal coplanar simetric	5 cm	144	75 / 75	69	67	72	1,2	0,72	0,97	0,68	0,67
2	6	Conformal non coplanar simetric	5 cm	144	74 / 74	70	68	73	1,3	0,71	0,98	0,71	0,70
3	5	Conformal coplanar simetric	4 cm	115	74 / 75	70	67	73	1,2	0,87	0,98	0,72	0,71

distribuţie a fasciculului de iradiere, volumul total al PTV a fost un factor important în ameliorarea optimizării planului în IMRT. Aceasta s-a datorit unei suprapuneri minime între PTV şi ODR. În lipsa suprapunerilor de volume constrângerile de doză conflictuale (doză crescută în PTV şi redusă în ODR) pot fi impuse cu mai multă uşurinţă (planul 3 vs. 1).

DISCUŢII

Considerente clinice

Cancerul bronşic este una din tumorile cel mai dificil de a iradia. La dificultatea de a alege fascicolele de tratament se adaugă mişcările respiratorii, ţesuturile sănătoase înconjurătoare cu toleranţă redusă cu dificultăţi dozimetrice majore datorită marii heterogeneităţi a şesuturilor traversate. Studii clinice de escaladă de doză justifică utilizarea dozelor de 80 Gy în tumori pulmonare localizate (stadiul I) inoperabile prin utilizarea unei tehnici „shrinking field" în radioterapie classică (8). Alt studiu arată fezabilitatea utilizării de doze de până la 102 Gy în 2,1 Gy pe zi prin 3D CRT în T1-T3. Doza totală de irradiere a fost asociată pozitiv cu supravieţuirea generală in pacienţii cu cancer pulmonar inoperabil şi trataţi prin RT singură (13,14) şi poate fi delivrată cu efecte secundare pulmonare acceptabile (11).

Cancerul de etmoid este o tumoră rară diagnosticată în stadii avansate. Ratele de vindecare sunt reduse (supravieţuirea la 5 ani fiind de 40% iar controlul local de 59%). Cei mai mulţi pacienţi recidivează la nivel local, tumora având tendinţa de a se extinde la nivelul organelor vitale aflate în proximitate. Radioterapia postoperatorie cu doze mari este în general recomandată de manieră standard în tratamentul cancerului etmoidal. Controlul local depinde în principal de calitatea rezecţiei chirurgicale. Factorii limitanţi pentru radioterapia postoperatorie sunt legaţi de prezenţa organelor de risc adiacente: globul ocular, cristalinul, retina, nervii optici şi chiasma optică, trunchiul cerebral şi măduva spinării (15). Aceşt pacienţi sunt buni candidaţi pentru a beneficia de radioterapia conformaţională prin IMRT.

Planificare-Generalităţi

Obiectivul principal al acestui studiu a fost determinarea fezabilităţii delivrării unei doze mari prin IMRT in volume medii si mici simple sau complexe. Doza totală prescrisă (în termeni de doză medie) a fost aceeaşi în fiecare caz ca şi constrângerile de doză pentru ODR. Simularea planurilor de tratment a fost facută pe acelaşi sistem de planificare Eclipse Helios 7.1.35. permiţând o comparare directă între diferitele planuri de tratament în IMRT. Cele mai costisitoare în timp au fost alegerea orientării câmpurilor şi fascicolelor de tratament favorabile, ajustarea criteriilor de optimizare, constrângerilor de doză şi analiza detaliată a dozimetriei pe imginile de scaner secţiune cu secţiune pentru evaluarea riscurilor de supra şi de sub-dozaj.

Organele de risc

Factorii importanţi în cursul optimizării au fost restricţiile de doză pentru ODR dar şi relaţia de vecinătate a acestora cu PTV. Pentru organele de risc, s-a ţinut cont de nivele maxime de doze predefinite. In timpul optimizării planulrilor, prioritatea a fost dată în primul caz clinic măduvei, esofagului, inimii şi plămânilor iar în al 2-lea caz măduvei spinării, nervilor optici şi retinei. Doza la măduva spinării a respectat limitele impuse. Plămânul şi cordul în primul caz iar nervii optici în al doilea caz au pus problema superpoziţiei cu PTV. Două modalităţi de abordare a acestei probleme sunt posibile, în funcţie de caz clinic şi prioritătile medicale: fie optarea pentru protecţia maxima a ODR interesat fie delivrarea dozei maxime la nivelul volumului ţintă dar cu toxiciate acceptabila. In practică luarea deciziei trebuie să fie specifică

fiecărui caz punîndu-se în balanţă eficacitatea tratamentului şi toxicitatea: plămânul radic (16,17) în special după chirurgie anterioară în primul caz, pierderea sau diminuarea vederii în al doilea caz (18,19,20).

Plămân

Primul studiu a arătat că o balistică de cinci fascicule de tratament aranjate în „stea" în IMRT pare a fi optimala pentru planificarea pe câmpuri regulate decât tehnica „beam's eye view" folosită de obicei în 3D-CRT. Pentru PTV (tabelul II), utilizarea a cinci fascicule coplanare dispuse în mod simetric a ameliorat parametrii evaluaţi şi în special omogenitatea dozei în volumul ţintă (de 0.3%) şi a FP (de 24%) contribuind la o uşoară ameliorare a indicelui de conformitate (0.7 vs. 0.6) care evaluează ansamblul tratamentului atât la nivelul volumului ţintă cât şi la nivelul ţesuturilor sănătoase. Utilizarea tehnicii „beam's eye view" a diminuat semnificativ doza în zone specifice numai la nivel esofagian, pulmonar şi măduvei spinării dar nu şi în general deoarece factorul de protecţie (FP) a fost deficitar (planul 1, tabelul II).

Cancerul de etmoid

Folosirea unui fascicol non coplanar a determinat o uşoară ameliorare a rezultatelor în al doilea plan (planul 2, tabelul II). Volumul total al PTV a fost de asemenea factor important în optimizare permiţând obţinerea cu mai multă uşurinţă a unei doze distribuită omogen (U=0.87 în planul 3 din Tabelul II). Aceasta se se poate explica printr-o suprapunere minimă între PTV şi ODR. In lipsa suprapunerilor de volume, constrângerile de doză conflictuale (doză crescută în PTV şi redusă în ODR) pot fi impuse cu mai multă uşurinţă (planul 3 vs. 1). In total, adăugarea fascicolului noncoplanar şi un PTV redus, au contribuit în măsură egală la lo uşoară ameliorare a indicelui de conformitate (0.70, 0.71 vs 0.67 in planul 2, 3 şi 1 din tabelul II).

CONCLUZII

Atudiu arată încă o data dificultatea de a compara volume şi planuri de tratament şi necesitatea definirii unor criterii consensuale pentru compararea diferitelor planuri de tratament (21,22).

In afara criteriilor utilizate în acest studiu plecând de la histogramele doză-volum se dezvoltă astazi mijloace de evaluare mai completă a efectului creşterii dozei în volumele ţintă şi a scăderii dozei la nivelul organelor de risc cu scopul de ameliorare a planificării şi eliminarii interpretărilor subiective ale rezultatelor obţinute.

BIBLIOGRAFIE

1. *** Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity modulated radio therapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (4): 880-914.
2. *** ICRU Report 50. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, Maryland, USA.
3. *** ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, Maryland, USA.
4. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (1): 109-22.
5. Giraud P, Helfre S, Lavole A, Rosenwald JC, Cosset JM. Non-small-cell bronchial cancers: improvement of survival probability by conformal radiotherapy. *Cancer Radiother* 2002; 6 Suppl 1: 125s-134s.
6. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (1): 123-135.

7. Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (2): 333-342.
8. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Katano S et al. High-dose radiation therapy for elderly patients with inoperable or unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 32 (1): 81-88.
9. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 26 (3): 137-142.
10. Chen M, Hayman JA, Ten Haken RK, Tatro D, Fernando S, Kong FM. Long-term results of high-dose conformal radiotherapy for patients with medically inoperable T1-3N0 non-small-cell lung cancer: is low incidence of regional failure due to incidental nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (1): 120-126.
11. Narayan S, Henning GT, Ten Haken RK, Sullivan MA, Martel MK, Hayman JA. Results following treatment to doses of 92.4 or 102.9 Gy on a phase I dose escalation study for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44 (1): 79-88.
12. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 127-136.
13. Morita K, Fuwa N, Suzuki Y et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol* 1997; 42 (1): 31-36.
14. Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, Anscher MS, Prosnitz LR. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (1): 149-154.
15. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001; 92 (12): 3012-3029.
16. Langendijk JA, Aaronson NK, de Jong JM et al. Quality of life after curative radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 847-853.
17. Langendijk JA, Aaronson NK, de Jong JM et al. Prospective study on quality of life before and after radical radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2123-2133.
18. Claus F, Boterberg T, Ost P et al. Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: treatment results for 47 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (4): 1089-1094.
19. Claus F, Boterberg T, Ost P, De Neve W. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? *Radiother Oncol* 2002; 64 (2): 205-208.
20. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14 (4): 751-759.
21. Claus F, Mijnheer B, Rasch C et al. Report of a study on IMRT planning strategies for ethmoid sinus cancer. *Strahlenther Onkol* 2002; 178 (10): 572-576.
22. Claus F, de Gersem W, de Wagter C et al. An implementation strategy for IMRT of ethmoid sinus cancer with bilateral sparing of the optic pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (2): 318-331.

SARCOMUL CARDIAC PRIMAR PLEOMORF NEDIFERENŢIAT. PREZENTARE DE CAZ

Doina Butcovan[1], Luminiţa Ivan[2], Maria-Sultana Mihailovici[1], L. Stoica[3], Gr. Tinică[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Morfopatologie
Spitalul Militar Iaşi
2 Laboratorul de anatomie patologică
Centrul de Cardiologie Iaşi
3 Serviciul de Chirurgie cardiovasculară

A PRIMARY UNDIFFERENTIATED PLEOMORPH CARDIAC SARCOMA. CASE REPORT (Abstract): The aim of the study was to characterize the clinical and histological picture of a malignant cardiac tumor, to assess the prognosis and to develop a management strategy. We described a primary cardiac sarcoma, located in the right ventricle. Minimal invasive right thoracotomy was used and a partial surgical excision of the malignant cardiac tumor was made as a palliative procedure. The malignant cardiac tumour continues to have a poor prognosis despite of the individualization of the approach. **Key words**: CARDIAC SARCOMA, MEZENCHYMOMA, MALIGNANT FIBROUS HYSTIOCITHOMA

Tumorile cardiace primare au o frecvenţă scăzută şi reprezintă 0.3% din toate tumorile operate. Astăzi, imagistica cardiacă modernă a transformat tumorile cardiace primare dintr-o condiţie rar diagnosticată anterior autopsiei, într-o boală cardiacă curabilă (1). În cazuistica Armed Forces Institute of Pathology (2) sarcoamele cardiace reprezintă 10% din toate tumorile cardiace rezecate, iar aproximativ 10% din acestea nu prezintă aspecte morfologice diagnostice pentru nici un subtip histologic, fiind cunoscute ca sarcoame nediferenţiate pleomorfe (3). Mark (4) a arătat că din acestea grupul cel mai mare este reprezentat de sarcoamele cardiace primare cu diferenţiere fibroblastică şi miofibroblastică. Majoritatea sarcoamelor cardiace fibroblastice sunt tumori voluminoase cu bază endocardică care proiemină în cavitatea cordului. Ele au originea în fibroblastele normal prezente subendocardic şi sunt analoage cu sarcoamele intimale ale marilor vase. Diagnosticul diferenţial major al sarcoamelor cardiace drepte nediferenţiate este tumora metastatică (3,5). Melanomul malign, carcinomul metastatic şi mezoteliomul malign trebuie întotdeauna excluse în cazul tumorilor cardiace pleomorfe (6,7). Lucrarea are ca scop descrierea unui caz particular de tumoră cardiacă primară şi evaluarea strategiei terapeutice. În cazul nostru, modalitatea terapeutică a fost individualizată deoarece rezecţia curativă nu a fost posibilă datorită invaziei locale tumorale extensive.

PREZENTAREA CAZULUI

Tumora cardiacă a fost diagnosticată la o femeie de 36 de ani, care a prezentat antecedente recente de boală Lyme, o infecţie severă cu *Borrelia burgdoferi*. Simptomele cardiace nespecifice, corespunzătoare

unei insuficienţe cardiace drepte neexplicate, au debutat în urmă cu două luni şi s-au înrăutăţit dramatic cu două zile anterior internării. Examenul radiologic a relevat o tumoră ventriculară dreaptă, ce infiltra septul ventricular şi pereţii ventriculari. Evaluarea ecocardiografică a confirmat localizarea tumorii şi a servit pentru monitorizarea funcţiei ventriculare stângi.

Abordarea chirurgicală a tumorii nu a permis o rezecţie completă datorită creşterii tumorale invazive, procedându-se doar la executarea unei intervenţii paleative pentru eliberarea tractului de ejecţie ventricular drept.

Studiul macroscopic a piesei excizate chirurgical a evidenţiat o masă polipoidă fermă cu o bază endocardică sesilă ce proiemina în cavitatea ventriculului drept, cu infiltrarea septului ventricular, încercuirea orificiului tricuspidian şi obstruarea tractului de ejecţie pulmonar. Evaluarea morfologică a tumorii a evidenţiat prezenţa de arii necrotico-hemoragice şi de mase nodulare mici pe suprafaţa tumorii.

Diagnosticul tipului tumorii s-a stabilit morfologic, după procesarea histologică a biopsiei chirurgicale, cu evidenţierea unui sarcom pleomorf nediferenţiat, confirmat imunohistochimic. Astfel, examenul histologic a relevat o masă tumorală hipercelularizată, constituită din celule fuziforme (fig. 1) sau epitelioide şi celule gigante multinucleate intercalate (fig. 2). Pleomorfismul celular, activitatea mitotică crescută şi prezenţa necrozei tumorale au fost trăsăturile morfologice dominante. Aspectul microscopic a corespuns unui sarcom pleomorf

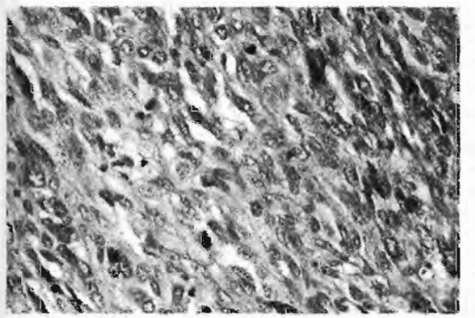


Fig. 1. Sarcom cardiac cu aspect fuzocelular (HE x20)

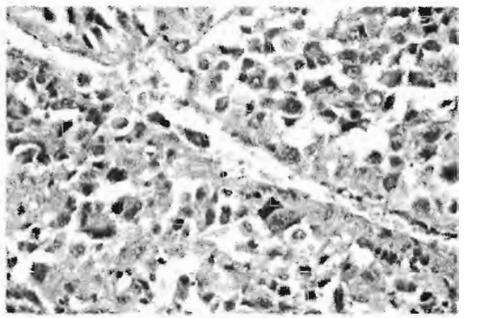


Fig. 2. Sarcom cardiac pleomorf cu celule gigante (HE x20)

Fig. 3. Sarcom cardiac - reacţie pozitivă la vimentină (IHC x20)

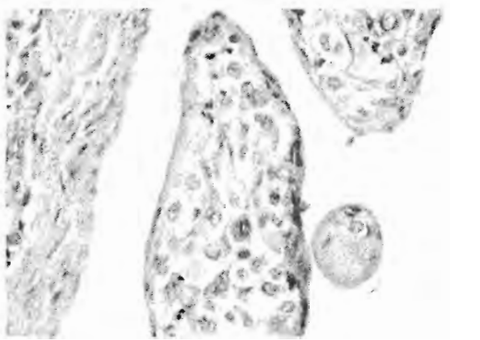


Fig. 4. Emboli tumorali (HE x10)

nediferenţiat analog cu cel descris la ţesuturile moi. Examenul imunohistochimic a confirmat originea fibroblastică, printr-o imunoreactivitate pozitivă la vimentin (fig. 3) şi negativă la desmin.

Studiul microscopic nu a confirmat prezenţa *Borreliei burgdoferi* în fragmentele biopsice chirurgicale, ceea ce sugerează stingerea procesului infecţios şi absenţa unei relaţii cauzale între cele două condiţii patologice. Totodată, tumora cardiacă s-a particularizat printr-un tablou clinic nespecific, mascat mult timp de boala Lyme precedentă, ceea ce a întârziat diagnosticul.

Un alt aspect distinctiv a fost caracterul marcat emboligen al tumorii în contextul unei stări de hipercoagulabilitate, componentă a sindromului paraneoplazic asociat. Statusul tromboembolic asociat a fost demonstrat prin prezenţa de noduli tumorali minusculi (fig. 4), desprinşi din masa tumorală, în absenţa evidenţelor clinice şi paraclinice a metastazelor.

DISCUŢII

Sarcomul pleomorf nediferenţiat este o tumoră mezenchimală malignă, cu grad crescut de malignitate, ce prezintă diferenţiere fibroblastică sau miofibroblastică şi arii de pleomorfism celular marcat (3,8).

Burke (2) a constatat că nu există predilecţie de sex pentru sarcomul cardiac, iar vârsta medie în momentul diagnosticului este de 45 de ani, cu variaţii între 20 şi 80 de ani. Cazul descris de noi, o femeie de 36 de ani, se înscrie în aceste caracteristici epidemiologice.

În cazul studiat, tumora cardiacă a fost detectată iniţial la examenul radiografic. Luând în consideraţie observaţiile lui Levis şi Virmani (9, 10), rezultă necesitatea ca tehnicile imagistice cardiace folosite să definească: (a) localizarea tumorii, extensia şi marginile ei; (b) relaţia cu structurile cardiace adiacente cheie, cum ar fi aparatul valvular şi arterele coronare; (c) tipul tumorii; (d) prezenţa sau gradul afectării funcţiei cardiace (3). Noi am utilizat ecocardiografia pentru evaluarea tumorii ventriculare drepte, care nu a evidenţiat prezenţa de metastaze în momentul diagnosticului.

Referitor la localizarea tumorii, Donsbeck (11) a observat că majoritatea sarcoamelor cardiace erau localizate în atriul stâng şi septul interatrial, în timp ce în alte rapoarte (6,8) sarcoamele cardiace au implicat, în ordine descrescătoare a frecvenţei, atriul stâng, atriul drept şi ambii ventriculi. În cazul nostru, sarcomul cardiac a afectat predominant ventriculul drept.

În general, tabloul clinic al oricărei tumori primare cardiace depinde de localizarea ei. Deşi sarcoamele cardiace pot implica orice cameră cardiacă (12), în cazul nostru creşterea tumorală intracavitară dreaptă a cauzat obstrucţia ejecţiei ventriculare drepte, cu obliterarea progresivă a cavităţii ventriculul drept. Deoarece creşterea tumorală a interferat cu funcţia valvulară, a rezultat şi o regurgitare tricuspidiană progresivă. Simptomele şi semnele clinice de afectare a stării generale au precedat şi dominat semnele de afectare cardiacă, acestea fiind mascate de tabloul clinic al bolii Lyme asociate.

Stabilirea diagnosticului poate fi o provocare la pacienţii cu tablou clinic nespecific (11), în care caz ecocardiografia transesofagiană este utilă nu numai diagnosticului, dar şi pentru ghidarea biopsiei transvenoase, care poate permite un diagnostic histologic pre-operator. La cazul descris, intervenţia chirurgicală de urgenţă a permis efectuarea unui examen histologic post-operator, care a evidenţiat un sarcom cu grad de malignitate mare, fără identificarea unei linii specifice de diferenţiere, rezultând că sarcomul nediferenţiat este un diagnostic de excludere, şi că, în acord cu aprecierile lui Robbins (13), doar studiile imunohistochimice pot asigura un diagnostic specific şi exclude tumori metastatice miogene, melanocitare, şi carcinoame sarcomatoide. Astfel, examenul imunohistochimic efectuat a arătat originea fibroblastică a tumorii, iar tomografia computerizată aplicată postoperator a exclus o tumoră primară extracardiacă. Spieth (14) a demonstrat că celula de origine a sarcoamelor cardiace este celula mezenchimală pluripotentă, din care pleacă toate tipurile de sarcoame cardiace, care sunt identice cu acelea ale sarcoamelor ţesuturilor moi extracardiace.

Pentru evaluarea gradului şi stadiului tumorii trebuie apreciat că nu există o clasificare TNM pentru sarcoamele cardiace, datorită frecvenţei scăzute a acestor tumori. În acest sens, Virmani (3) a afirmat că, deşi nu există un sistem de gradare pentru sarcoamele cardiace, prezenţa necrozei şi a activităţii mitotice mari sunt indicative pentru o rată de supravieţuire mică. De altfel, tumorile cu arii necrotice sunt considerate tumori cu grad de malignitate mare, indiferent care este rata mitotică (15). Deci, prognosticul în sarcoamele cardiace este nefavorabil, similar cu acela din sarcoamele ţesuturilor moi (3), supravieţuirea fiind măsurată în luni.

Referitor la tendinţa tumorilor cardiace drepte de a emboliza în pulmon, Burke şi Virmani (6) au apreciat că embolizarea cronică poate mima o boală tromboembolică cronică. La cazul studiat, această trăsătură tromboembolică a fost asociată unei stări de hipercoagulabilitate, fie ca rezultat a disfuncţiei hepatice prezente, fie ca o componentă a sindromului paraneoplazic asociat procesului tumoral.

În evaluarea strategiei terapeutice, Virmani (6) a relevat că strategia chirurgicală variază după tipul şi gradul tumorii. Noi am apreciat că rezecţia chirurgicală, atunci când este posibilă, este tratamentul de ales pentru toate tumorile cardiace primare la pacienţii simptomatici. În cazul nostru - tumoră malignă cu grad de malignitate mare - intervenţia chirurgicală paliativă a avut ca obiectiv atenuarea simptomelor obstructive. Pentru prelungirea ratei de supravieţuire este indicat, de asemenea, un tratament radio şi chimioterapic adjuvant (3). Burke consideră că prognosticul tumorilor cardiace primare este nefavorabil şi în cazul efectuării unei rezecţii complete, iar eficienţa nu este demonstrată adesea nici în cazul aplicării radio şi chimioterapiei adjuvante. Cu toate acestea, au fost înregistrate rezultate favorabile ale transplantului cardiac în tumorile cardiace maligne primare, în ciuda imunosupresiei raportate (6).

CONCLUZII

Sarcoamele cardiace primare sunt tumori rare, acest caz fiind unicul diagnosticat în clinica noastră într-un interval de 5 ani. În aprecierea prognosticului un rol esenţial îl au momentul diagnosticului, stadiul şi gradul tumorii, iar pentru rezolvarea tumorii se recomandă un tratament integrativ, chirurgical, chimioterapic şi radioterapic, dar secvenţialitatea cea mai bună rămâne necunoscută. Practic, diagnosticul pre-operator este esenţial, tratamentul trebuie individualizat, iar intervenţia chirurgicală este crucială.

BIBLIOGRAFIE

1. Bossert T, Gummert JF, Battelini R et al. Surgical experience with 77 primary cardiac tumors. *Interactive Cardiovas Thoracic Surg* 2005; 4: 311-315.
2. Burke AP, Virmani R. Cardiac sarcomas. *Cancer* 1992; 69: 387-395.
3. Burke AP, Virmani R. Cardiac sarcomas. In: Burke AP, Virmani R editors. *WHO Classification of Tumors of the Heart*. Lyon: IARC Press, 2004: 251-287.

4. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, Fu YS, Juillard GF. Cardiac sarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer* 1996; 77: 2400-2406.
5. Butcovan D. Tumori cardiace. În: *Morfopatologie-Curs*. Iaşi: Ed. Universitas XXI, 2005, 23-24.
6. Burke A, Virmani R. Tumours of the heart. In: Burke A. *Atlas of Tumour Pathology - Tumours of the Heart and Great Vessels*. Washington D.C.: AFIP, 1995, 170-177.
7. Olinici CD. *Patologie tumorală a cordului şi vaselor*. Cluj-Napoca: Ed. Alma Mater, 2002, 79-123.
8. Virmani R, Burke AP, Cowan D. Primary sarcomas of the heart. *Cancer* 1992; 69: 387-395.
9. Levis HS. Malignant fibrous hystiocitoma of the heart. A case report and review of the literature. *Cancer* 1987; 59: 1026-1031.
10. Burke AP, Virmani R. A primary cardiac sarcoma. *Cancer* 1996; 46: 254-262.
11. Donsbeck AV, LeGall F, Cordier JF, Loire R. Primary cardiac sarcomas: an immunohistochemical and grading study with long-term follow-up of 24 cases. *Histopathol* 1999; 34: 295-304.
12. Virmani R, Burke AP. Tumors of the heart and great vessels. In: *Cardiovascular Pathology*. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2001, 424-464.
13. Robbins NA. Cardiac angiosarcomas. A review and a case report. *Cancer* 1986, 57: 852-859.
14. Spieth ME, Kasner DI, Prasannan L. Unsuspected widespread cardiac sarcoma in a child. *Clin Med Res* 2003; 1: 233-238.
15. Siebenmann R. Epithelioid leiomyosarcoma of the left atrium. *Cancer* 1989; 52: 1919-1926.

NOUTĂŢI

ETORICOXIB VERSUS INDOMETACIN ÎN TRATAMENTUL PERIODONTITEI EXPERIMENTALE LA ŞOBOLANI

Un grup de cercetători brazilieni au investigat efectul etoricoxib-ului, un inhibitor selectiv de 2-ciclooxigenază (COX2), comparativ cu efectul indometacin-ului, un inhibitor non-selectiv de ciclooxigenaze, asupra periodontitei induse experimental şi au comparat efectele secundare şi adverse ale acestora la nivelul tractului gastrointestinal. Studiul a fost realizat pe grupuri a câte 6 şobolani din rasa Wistar cu greutate între 160-200 g, de sex feminin, cărora li s-a amplasat o ligatură în jurul molarului secund superior stâng. Şobolanii au primit zilnic, în administrare per os, 3 sau 9 mg/kg etoricoxib, 5 mg/kg indometacin sau 0,2 ml ser fiziologic, începând cu cea de-a cincea zi după inducerea periodontitei, când s-a constatat resorbţia osoasă, până la sacrificarea animalului, în cea de-a unsprezecea zi. Au fost urmărite greutatea şi rata de supravieţuire. Mucoasa gastrică a fost examinată macroscopic iar mucoasele gastrică, intestinală şi parodonţiul au fost examinate histopatologic. Pierderea de os alveolar a fost inhibată semnificativ ($p<0,05$) la şobolanii care au primit 3 mg/kg etoricoxib ($1,89\pm0,26$ mm), 9 mg/kg etoricoxib ($1,02\pm0,14$ mm) sau 5 mg/kg indometacin ($0,64\pm0,15$ mm) faţă de şobolanii martor ($4,08\pm0,47$ mm). Examenul histopatologic al periodonţiului a evidenţiat faptul că etoricoxib-ul şi indometacin-ul diminuă infiltrarea cu celule inflamatorii, pierderea de os alveolar şi distrucţia cementului şi a fibrelor de colagen. Examenul macroscopic şi analiza histopatologică a mucoasei gastrice şi intestinale demonstrează faptul că etoricoxib-ul induce mai puţine modificări comparativ cu cele determinate de indometacin. Şobolanii care au primit indometacin au prezentat scăderi în greutate începând cu cea de-a şaptea zi şi o rată a mortalităţii de 58,3%. Cei care au primit etoricoxib nu au decedat. Tratamentul cu etoricoxib, început chiar în condiţiile depistării pierderii de os alveolar, reduce inflamaţia, resorbţia osoasă alveolară şi cementară având mai puţine efecte secundare şi adverse la nivel gastrointestinal decât indometacinul (Azoubel MC, Menezes AM, Bezerra D, Oria RB, Ribeiro RA, Brito GA. Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40 (1): 117-125).

Irina Grădinaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

AUTO-ADMINISTRAREA DE MEDICAMENTE INTRAVENOS - CAUZĂ RARĂ DE STOP RESPIRATOR ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Cătălina Lionte, L. Şorodoc, Victoriţa Şorodoc, Ovidiu Petriş
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe

SELF-ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS DRUGS - A RARE CAUSE OF RESPIRATORY ARREST IN MEDICAL PRACTICE (Abstract): Respiratory arrest is a major emergency in medical practice, which implies prompt intervention from the physician assisting such case. Respiratory arrest can be classified into primary respiratory arrest, caused by airway obstruction, decreased respiratory drive, or respiratory muscle weakness and secondary respiratory arrest, as a result of circulatory insufficiency. Among important causes of respiratory arrest, acute poisonings are to remember. We present a case of respiratory arrest following intravenously self-administration of opiates in attempting suicide. Patient required rapidly orientated etiologic diagnostic, and had a favorable outcome, with complete recovery, after applying CPR protocol, as well as antidote. **Key words**: RESPIRATORY ARREST, OPIATES, SUICIDE, ANTIDOTE

Stopul respirator reprezintă o urgenţă majoră în practica medicală, ce impune aplicarea imediată a protocoalelor de resuscitare. Stopul respirator primitiv este cel mai frecvent întâlnit în practică, fiind consecinţa obstrucţiei parţiale sau totale a căilor respiratorii. Cea mai frecventă situaţie întâlnită în practică este cea a unui pacient inconştient cu obstrucţia căilor aeriene superioare prin căderea posterioară a limbii, datorită pierderii tonusului muscular. Clinic, un pacient cu stop respirator este inconştient, cu absenţa completă a mişcărilor respiratorii şi cu cianoză frecvent asociată, dar cu activitate cardiacă prezentă. Dacă nu se intervine rapid, persistenţa stopului respirator va fi urmată de apariţia stopului cardiac, deoarece hipoxemia progresivă determină afectarea funcţiei cardiace.(1,2) Stopul respirator este o complicaţie redutabilă a sindroamelor respiratorii întâlnite în patologia toxică, iar apariţia sa ca o consecinţă directă a auto-administrării parenterale a unor medicamente sau droguri este rară în practică. (3,4) Am considerat utilă prezentarea unui caz cu tentativă de suicid prin injectare intravenoasă de medicamente, situaţie ce trebuie avută în vedere în evaluarea iniţială a unui pacient cu stop respirator.

PREZENTARE DE CAZ

A.D., 28 ani, sex masculin, este adus în triajul spitalului de către familie, prezentând stare de inconştienţă, absenţa respiraţiei spontane, cianoza extremităţilor. Însoţitorii relatează că pacientul, după o stare conflictuală în familie, şi-a injectat intravenos o fiolă de Morfină (1 ml, clorhidrat de morfină 20 mg/ml) din medicaţia mamei sale (cunoscută cu o neoplazie). Examenul fizic evidenţiază: stare generală gravă, cianoza extremităţilor, plagă punctiformă la plica cotului stâng, unde şi-a administrat

medicamentul, transpiraţii profuze, absenţa mişcărilor respiratorii, zgomote cardiace ritmice, 76/minut, TA 130/80 mmHg, mioză, comă, scor Glasgow 4. Explorările paraclinice evidenţiază: hemograma normală, leucocitoză 9300/mm^3, RA 20 mEq/l, pH sanguin 7,3, SaO_2 41%, glicemie, uree, creatinină, ionogramă, transaminaze normale. Electrocardiograma relevă ritm sinusal 68/minut, AQRS + 45°, cu morfologie normală. Examenele toxicologice evidenţiază: opiacee prezente; barbiturice, benzodiazepine, pesticide organofosforice absente. Se instituie imediat intubaţia orotraheală (IOT), protezarea mecanică a respiraţiei, oxigenoterapie intermitentă 4-6 l/minut pe sondă, administrare de antidot - Nalorfină iniţial 10 mg i.v. (fiolă de 2 ml, 5 mg/ml), apoi 1 mg la 15 minute, în total 14 mg, tratament de susţinere (soluţii cristaloide, vitamine grup B, Piracetam, Miofilin) cu evoluţie favorabilă, pacientul recăpătând starea de conştienţă, este detubat după 4 ore şi este externat complet refăcut după 24 ore.

DISCUŢII

Cauzele şi mecanismele prin care apare stopul respirator sunt reprezentate de: obstrucţia căilor aeriene superioare prin cădere posterioară a limbii, la un pacient comatos, sau prin resturi de vărsătură, sânge, secreţii sau corpi străini la acest nivel, precum şi prin spasmul sau edemul corzilor vocale, inflamaţia faringo-laringeală, neoplaziile sau traumatismele acestei regiuni. Obstrucţia căilor aeriene inferioare prin aspiraţia conţinutului gastric, bronhospasm sever difuz, sau umplere extensivă a spaţiilor alveolare, cum se întâmplă în edemul pulmonar sau hemoragiile pulmonare poate determina de asemeni stop respirator primitiv. Stopul respirator secundar apare ca urmare a insuficienţei circulatorii (1,2). Iminenţa stopului respirator este anunţată de deprimarea stării de conştienţă, pauzele respiratorii (gasping) sau respiraţia neregulată, însoţite frecvent de tahicardie, transpiraţii profuze, hipertensiune arterială relativă datorită agitaţiei şi acumulării de CO_2. Depresia respiratorie presupune o ventilaţie inadecvată. În această situaţie se recomandă dozarea gazelor sanguine, pentru evaluarea hipoxemiei şi hipercapniei, deoarece doar examenul clinic nu este suficient pentru estimarea hipoventilaţiei. Dacă nu e corectată, acumularea progresivă de CO_2 şi hipoxemia produc acidoză sistemică. Etiopatogenic, depresia respiratorie poate avea loc la niveluri diferite, începând cu SNC (ex. în intoxicaţiile acute, accidentele vasculare, hipertensiunea intracraniană secundară tumorilor sau traumatismelor cranio-cerebrale), la nivelul căilor aeriene superioare şi inferioare (ex. înnecul, hemoragii, traumatisme, asfixiere, aspiraţie etc.), la nivelul spaţiilor alveolare sau a peretelui toracic, cu împiedicarea mecanismelor fiziologice de ventilaţie (ex. edem pulmonar, pneumotorax, fracturi costale cu volet, convulsii subintrante cu paralizia musculaturii respiratorii etc.) şi în fine, la nivelul circulaţiei sanguine (ex. intoxicaţiile acute cu cianuri sau monoxid de carbon, anemiile severe, insuficienţele cardio-circulatorii) (1,3).

În practica toxicologică, stopul respirator poate fi întâlnit ca o complicaţie a sindroamelor respiratorii toxice, din diverse intoxicaţii acute, cel mai frecvent întâlnite fiind cele cu medicaţie deprimantă a sistemului nervos central, monoxid de carbon, pesticide organofosforate, mai rare fiind intoxicaţiile cu cianuri, opiacee, methemoglobinizante, miorelaxante (4,5).

Opiaceele sunt agonişti ai receptorilor opioizi. Stimularea acestor receptori din sistemul nervos central determină analgezie, vărsături şi sedare profundă, într-o manieră dependentă de doză. Efectele sunt potenţate de alte droguri sedative (ex. benzodiazepine) sau de alcool (6,7). După absorbţie, metabolizarea are loc la nivel hepatic. Morfina, analgezic opioid, intră în

acţiune la 15 minute după administrarea i.v., timpul de înjumătăţire fiind de 2-4 ore (8,9). Morfina produce depresie respiratorie prin acţiune directă la nivelul centrilor respiratori din trunchiul cerebral. Depresia respiratorie se produce prin scăderea răspunsului acestor centri la creşterea presiunii parţiale a CO_2 şi la stimulii electrici (6).

În intoxicaţia acută cu opiacee, tabloul clinic specific este reprezentat de vărsături, mioză, comă şi depresie respiratorie, până la stop respirator. Unii pacienţi pot prezenta hipotensiune arterială şi tahicardie. Complicaţiile respiratorii, frecvente în această intoxicaţie acută, sunt reprezentate de edemul pulmonar acut non-cardiogen şi bronhoaspiraţie (7). Diagnosticul diferenţial la un pacient cu toxidrom opioid trebuie să excludă intoxicaţiile cu alte droguri sedative. Mioza nu este specifică intoxicaţiei acute cu Morfină, ci poate fi întâlnită şi în intoxicaţiile cu benzodiazepine, cloralhidrat, barbiturice, fenotiazine, alcool sau pesticide organofosforice (6,11). Tratamentul intoxicaţiei trebuie să asigure, în prezenţa depresiei respiratorii, restabilirea libertăţii căilor aeriene şi protezarea respiraţiei prin IOT şi ventilaţie mecanică (6,7). Tratamentul cu Naloxon, antagonist opioid pur, antidot specific al efectului sedativ al opiaceelor şi al depresiei respiratorii, poate fi ineficient în cazul intoxicaţiilor mixte (opiaceu + un alt medicament sedativ). Naloxonul (fig. 1) este un antagonist al receptorilor opioizi, cu timp scurt de înjumătăţire, ce se administrează i.v. în doze de 0,4-2 mg (7,8,9). Durata de acţiune este de 1-2 ore după o doză unică. Cum timpul de înjumătăţire al Morfinei este mai lung, trebuie administrate doze repetate de Naloxon, sub monitorizare atentă (10,11). Nalorfina este un derivat de morfină ce acţionează prin antagonizarea efectelor Morfinei şi ale altor narcotice, fiind folosită ca antidot în intoxicaţia acută cu Morfină, pentru combaterea depresiei respiratorii şi a SNC, fiind fără efect în antagonizarea altor deprimante ale SNC, cum sunt de exemplu barbituricele. Dozele recomandate sunt de 10-20 mg i.v. repetate la fiecare 15 minute, până la maxim 80 mg. Administrarea Nalorfinei trebuie făcută cu prudenţă la dependenţii de opiacee, deoarece poate precipita un sevraj (6,8,12). După restabilirea respiraţiei şi a stării de conştienţă, pacienţii trebuie urmăriţi şi monitorizaţi prin $PaCO_2$ încă 2-3 ore. (7, 11)

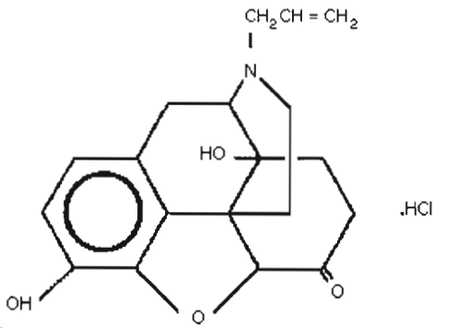


Fig. 1. Structura moleculară a Naloxonului

În situaţiile în care nu se cunoaşte substanţa implicată în apariţia stopului respirator, opiaceele pot fi identificate prin screening pentru droguri în urină, iar agenţii cu acţiune miorelaxantă centrală pot fi identificaţi prin spectrometrie de masă (5,6).

Cazul prezentat a avut un prognostic favorabil, în ciuda situaţiei clinice extrem de grave cu care s-a prezentat iniţial la spital, datorită unei intervenţii prompte ce a vizat pe de o parte măsurile specifice de resuscitare, iar pe de altă parte un diagnostic etiologic corect şi un tratament specific, inclusiv antidot.

CONCLUZII

Stopul respirator este o situaţie de maximă urgenţă în practica medicală, iar protocoalele de resuscitare trebuie aplicate rapid.

Între cauzele de apariţie a stopului respirator trebuie avute în vedere toxicele cu acţiune deprimantă asupra SNC sau cele

care produc paralizia musculaturii respiratorii.

Administrarea unor toxice pe cale intravenoasă în scop suicidar determină apariţia în scurt timp a unor manifestări clinice grave, iar o intervenţie medicală promptă este posibilă numai în condiţiile prezentării în timp util la spital.

Cu toate că numai 5% dintre toxice beneficiază de antidot specific, identificarea toxicului în timp util permite aplicarea tratamentului antidot şi o evoluţie favorabilă a pacienţilor intoxicaţi acut.

Accesul unor categorii profesionale la anumite droguri specifice, trebuie să mărească gradul de vigilenţă în depozitarea, eliberarea şi manipularea acestor substanţe.

BIBLIOGRAFIE

1. Beers MH, Berkow R, Burs M. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17th Edition (Centenial Edition). New York : John Wiley&Sons, 1999.
2. Tintinalli JE, Ruiz E, Krome RL. *Emergency Medicine : A Comprehensive Study Guide*. 4th ed. New York : McGraw-Hill Comp Inc, 1996.
3. Lionte C, Şorodoc L, Laba V. Respiratory syndromes in acute poisoning. *Rev Med Chir* 2004 ; 108 (3) : 544-548.
4. Bologa C, Lionte C, Petriş O. O cauză neobişnuită de stop respirator. *Terapeutică, Farmacologie şi Toxicologie clinică* 2001 ; V (4) : 133-134.
5. Varga M, Somogyi G. A suicide with neuromuscular blocker. *Int J Legal Med* 1988 ; 100 (2-3) : 223-226.
6. Lionte C, Frasin M. Intoxicaţia acută, supradoza, sevrajul principalelor categorii de droguri. În : Şorodoc L (sub red.) *Toxicologie clinică de urgenţă*. vol.1. Iaşi : Ed. Junimea, 2005, 295-345.
7. Buajordet I, Naess AC, Jacobsen D et al. Adverse events after naloxone treatment of episodes of suspected acute opioid overdose. *Eur J Emerg Med* 2004 ; 11 (1) : 19-23.
8. ****Agenda Medicală 2005*. Bucureşti : Ed. Medicală, 2005.
9. Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a 'coma cocktail'. *JAMA* 1995 ; 274 : 562-569.
10. Chamberlain JM, Klein BL. A comprehensive review of naloxone for the emergency physician. *Am J Emerg Med* 1994 ; 12 : 650-660.
11. Meredith TJ, Jacobsen D, Haines JA, Berger J-C. *Naloxone, flumazenil and dantrolene as antidotes*. Cambridge, Cambridge University Press 1993. (IPCS/CEC Evaluation of Antidotes Series Vol 1).
12. Paul D, Pick CG, Tive LA, Pasternak GW. Pharmacological characterization of nalorphine, a kappa 3 analgesic. *J Pharmacol Exper Therap* 1991 ; 257 (1) : 1-7.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

EFICIENŢA TRATAMENTULUI CU PROSTAGLANDINE ÎN HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Mihaela Grecu[1], Ramona Oana Olteanu[1], R.A. Sascău[2], Laura Briotă[2], I. Nedelciuc[1], Cătălina Arsenescu Georgescu[2]
1 Centrul de Cardiologie Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Centrul de Cardiologie

PROSTAGLANDINE TREATMENT EFFICIENCY IN IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION (Abstract) : Calcium channel blockers are the only vasodilators that proved their efficiency in idiopathic pulmonary hypertension (IPH). However, not every patient is responsive to this therapy. Only in isolated cases of IPH was proved the benefic effect of prostaglandins in lowering the pulmonary pressure by inhibiting the proliferation of smooth muscle cells. The follow up of a patient, male, 66 years, with IPH, NYHA IV class global cardiac decompensation, mostly the right heart, cyanotic, with 85% SaO_2 at rest, massive edema, with "haircut" aspect of pulmonary circulation, cardiomegaly assessed radiologically (CTI 0.55) and echocardiographically (important dilation of right heart chambers, RV 50/44 mm, compressing the left heart chambers, IVth grade tricuspid insufficiency and 160/90 mmHg pulmonary pressure) is presented. It was excluded a secondary cause of pulmonary hypertension, both by echocardiography and by cardiac catheterization, which eventually confirms the angiographic diagnosis of IPH (dilation of pulmonary artery and its branches, with no periferic circulation). The progress was spectacular after introducing *iloprost* as therapy (two i.v. sessions at one month interval (28 days)) - excellent clinical amelioration until IInd NYHA class, 96% SaO_2 at rest, disappearance of pleural and pericardial effusion, with the diminishing of heart dimensions in radiological (CTI 0.44) and echographical exams (RV 46/38 mm), amelioration of tricuspid regurgitation (grade II) and also the significant decrease of pulmonary pressure (90/60 mmHg). **Conclusion** : The therapy with *iloprost* is particularly effective in treating IPH. **Key words** : IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION, ILOPROST, CARDIAC DECOMPENSATION

Hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică (HTPI) este definită prin creşterea presiunii arteriale pulmonare medii peste 25 mmHg în repaus sau 30 mmHg la efort, de etiologie necunoscută, cu presiunea în capilarul pulmonar normală, producand insuficienta ventriculara dreapta, iar in final decesul (1,2,3). Este o boala rară, cu o incidenţă de 1-2 cazuri la 1 milion de locuitori pe an (4).

HTPI poate avea o predispoziţie familială în 10% din cazuri. Vasoconstricţia joacă un rol crucial în patogeneza acestei boli, care este caracterizată printr-o hipertrofie patologică a tunicii medii a arteriolelor pulmonare şi reducerea producerii de endotelină (5).

Simptomele precum fatigabilitatea, vertijul, durerea toracică, insuficienţa cardiacă şi hipoxemia sunt, de obicei, descoperite în prezenţa hipertensiunii severe (6).

Boala este incurabilă, iar pacienţii ne-

cesită tratament pe termen lung. Reducerea presiunii pulmonare este cea mai eficientă modalitate de diminuare a simptomelor de insuficienţă cardiacă, de creştere a supravieţuirii şi de îmbunătăţire a calităţii vieţii acestor pacienţi.

Din păcate, nu există medicamente ideale în realizarea acestui scop. Câteva clase de medicamente au fost utilizate în mod constant, precum antagoniştii canalelor de calciu (în special Nifedipina). Acţiunea vasodilatatoare asupra circulaţiei pulmonare a acestor medicamente este recunoscută, cu scăderea presiunii pulmonare şi creşterea supravieţuirii la pacienţii cu HTPI (7).

Inhibitorii de endotelină au fost studiaţi în ultima perioadă şi, pe lângă costul crescut, pot avea efecte adverse severe (ex.: afectare hepatică).

Alte medicaţii precum oxigeno-terapia şi anticoagulantele orale sunt paliative, iar importanţa lor în îmbunătăţirea supravieţuirii la pacienţii cu HTPI este încă neclară.

Septostomia atrială şi transplantul de plămân (8,9,10,11,12) sunt forme extreme de tratament al HTPI şi au efecte slabe pe termen mediu (13).

Este cunoscut că medicamentele blocante ale canalelor de calciu sunt singurele vasodilatatoare care şi-au demonstrat eficacitatea în hipertensiunea pulmonară idiopatică (HTPI), însă, nu toţi pacienţii răspund la această terapie (14). Există câteva studii care au arătat eficacitatea analogilor de prostacicilină în tratamentul HTPI la pacienţii care nu răspund la medicamentele blocante ale canalelor de calciu (15). Efectul benefic de scădere a presiunii pulmonare al tratamentului cu prostaglandine a fost demonstrat numai în cazuri izolate de HTPI.

Aceasta prezentare urmăreşte să demonstreze eficienţa unui analog chimic stabil al prostaciclinei (Iloprost) în tratamentul unui pacient cu HTPI.

PREZENTAREA CAZULUI

Simptomatologia a debutat în urmă cu 10 ani, cu agravare extremă în ultimele luni, culminând la momentul internării cu dispnee şi durere în hipocondrul drept (pacientul fiind adresat de către serviciul de chirurgie unde era internat pentru durere foarte importantă în hipocondrul drept).

Examenul fizic al aparatului cardiovascular relevă următoarele semne: zgomote cardiace tahicardice 100 bpm, componenta pulmonară a zgomotului 2 accentuată, suflu de regurgitare pulmonară (Graham-Steel) şi tricuspidiană, semne de insuficienţă cardiacă predominant dreaptă (cianoză periferică, distensie a venelor jugulare, reflux hepato-jugular, edeme periferice şi anasarcă).

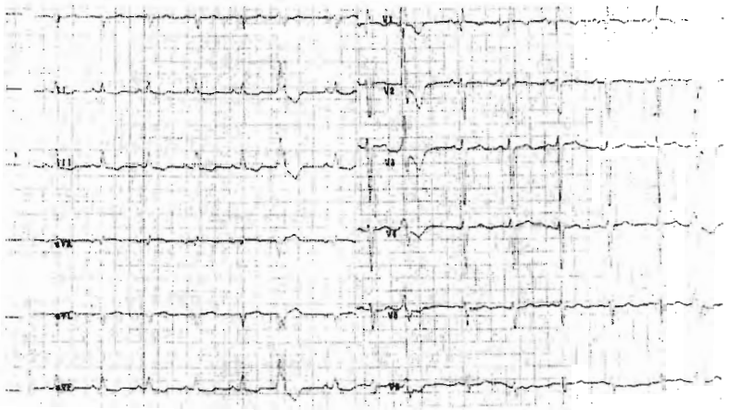


Fig. 1. Electrocardiograma pacientului (traseu înregistrat la internare)

Examenul aparatului respirator a pus în evidenţă murmur vezicular abolit la nivelul bazelor pulmonare, fără raluri de stază. La examinarea aparatului digestiv s-au remarcat semne ale stazei hepatice: hepatomegalie 10 cm sub rebordul costal, cu pulsaţii palpabile ale ficatului, ascită.

Electrocardiograma evidenţiază ritm sinusal 90/min, AQRS +120, hipertrofie ventriculară dreaptă şi extrasistole ventriculare monomorfe (fig. 1).

Radiografia toracică arată dilatarea trunchiului arterei pulmonare (arcul mijlociu stâng discret convex), cu imagine „tunsă" a vascularizaţiei periferice, cord cu dimensiuni sporite pe seama dilatării cavităţilor drepte (ICT 0,55), aspect de revărsat pleural (sinusuri costofrenice opace), cu excluderea proceselor interstiţiale sau alveolare care ar fi putut determina simptomele descrise (fig. 2a).

Ecografic s-a observat dilatarea importantă a cavităţilor drepte, cu comprimarea celor stângi (AD 67/60 mm, VD 50/44 mm), cu dilatarea ramurilor pulmonare (AP inel 28 mm), hipertrofie ventriculară dreaptă moderată, precum şi lichid pericardic în cantitate medie, cu semne de compresiune pe cavităţile stângi (în special AS). Ecocardiografia Doppler transtoracică a apreciat presiunea arterială pulmonară sistolică crescută (160-170 mmHg) (fig. 3a), utilizând gradientul ventricul drept-atriu drept, estimat prin gradul regurgitării tricuspidiene

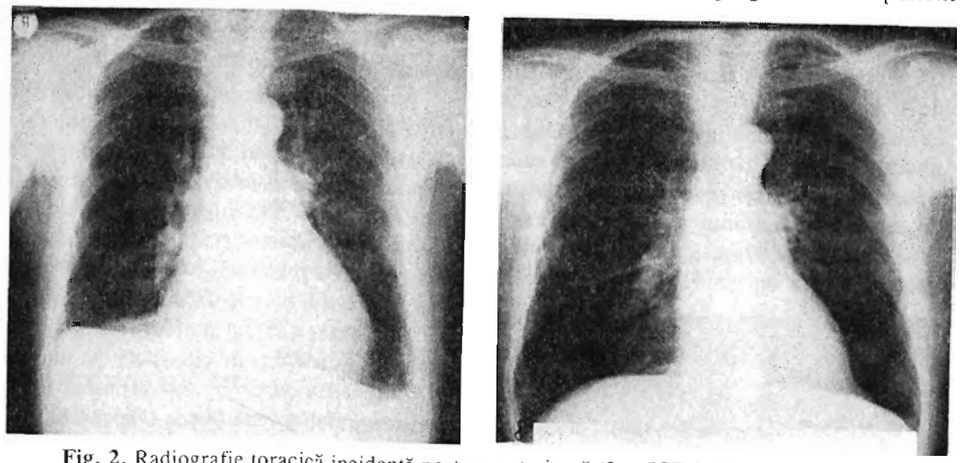


Fig. 2. Radiografie toracică incidenţă postero-anterioară (2a - ICT 0,55; 2b - ICT 0,44)

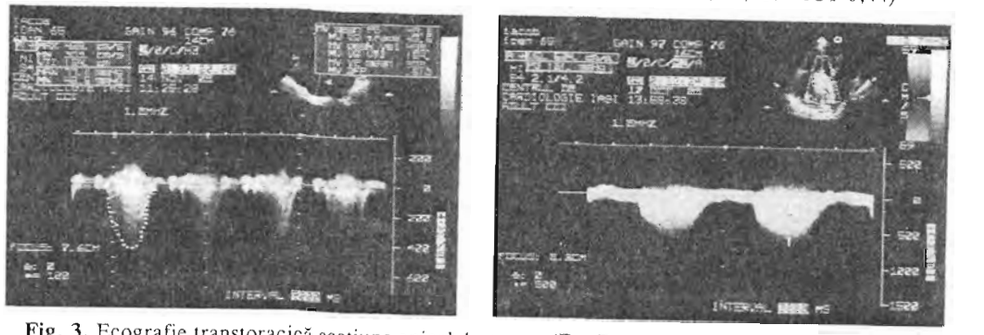


Fig. 3. Ecografie transtoracică secţiune apical 4 camere (Ex. Doppler pulsat: 3a - presiunea sistolică în artera pulmonară 160-170 mmHg; 3b - presiunea sistolică în artera pulmonară 90 mmHg)

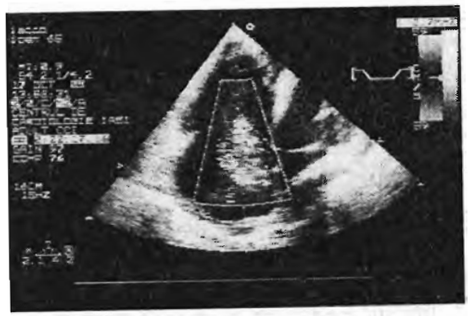


Fig. 4a. Ex. Doppler color la internare: regurgitare tricuspidiană gradul IV

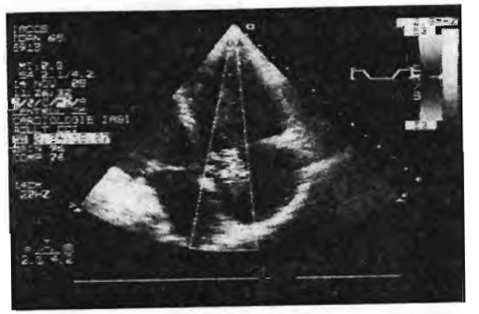


Fig. 4b. Ex. Doppler color după cura cu iloprost: regurgitare tricuspidiană gradul II

(grd. IV – fig. 4a), valoarea presiunii în atriul drept rezultând din adăugarea a 10 mmHg la această valoare. De asemenea s-au evidentiat semne de stază venoasă retrogradă (VCI 23 mm, cu colaps diminuat), vene suprahepatice dilatate, lichid în cantitate mare supradiafragmatic drept, lamă de lichid supradiafragmatic stâng. Studiul cu substanţă de contrast a exclus existenţa unui defect septal atrial precum şi altă cauză a supraîncărcării cardiace drepte (persistenţa de canal arterial, retur venos aberant).

Dintre investigaţiile biologice menţionăm: SaO_2 în repaus 85%, D-dimeri 500-1000 ng/ml, în prezenţa modificărilor caracteristice stazei hepatice în contextul insuficienţei cardiace drepte (citoliza hepatică – TGP 113 U/l, TGO 87 U/l, LDH 524 U/l; colestaza – FA 471 U/l; cu sindrom hepatopriv şi de hiperreactivitate mezenchimală absente).

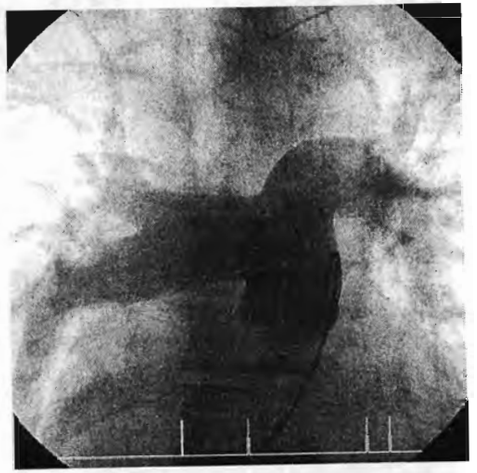


Fig. 5. Angiografie pulmonară – dilatarea arterei pulmonare şi a ramurilor sale, cu aspect „tuns" al vascularizaţiei periferice

Angiografia pulmonară a evidenţiat dilatarea arterei pulmonare şi a ramurilor sale, cu aspect „tuns" al vascularizaţiei periferice. Nu s-au pus în evidenţă elemente sugestive pentru tromboembolismul pulmonar. (fig. 5). Cateterismul cardiac a evidenţiat creşterea presiunilor sistolică şi diastolică la nivelul ventriculului drept şi al arterei pulmonare (85/32 mmHg) (fig. 6. a, b), rezistenţe crescute în circulaţia pulmonară (777 dyne*sec/cm^{-5}), cu raportul între rezistenţa pulmonară şi cea sistemică 0,66, cu presiunea capilară pulmonară blocată normală (12/4 mmHg). Oximetric nu s-a evidenţiat şunt intracardiac.

În evoluţie, la acest pacient, s-a tentat compensarea cardiacă prin administrarea de diuretice de ansă şi economizatoare de potasiu (Furosemid în doză de 40 mg/la două zile, respectiv, Spironolactonă – 50 mg/zi), evacuarea lichidului pleural (lichid bogat celularizat, cu predominarea limfocitelor). După 7 zile de tratament clasic al insuficienţei cardiace, pacientul a menţinut starea gravă, motiv pentru care s-a tentat tratamentul cu Sildenafil (unii autori au publicat

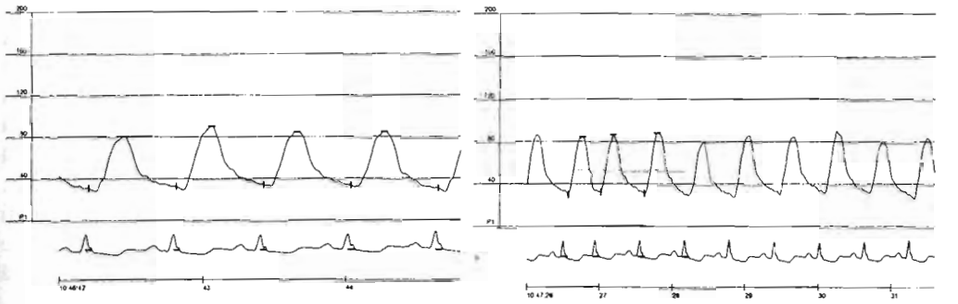


Fig. 6. Cateterism cardiac. a – presiunea în ventriculul drept; b – presiunea în artera pulmonară

studii care au demonstrat eficienţa acestei medicaţii în HAPI (8)), fără ameliorarea semnelor de decompensare cardiacă, dar cu menţinerea, ca ultimă resursă terapeutică, a analogului de prostaciclină, Iloprost. Din considerente economice s-au realizat două cure (prima de 16 doze iar următoarea, la interval de o lună, de 12 doze – 1 fiolă/zi, 20 μg/ml).

Ameliorarea a fost evidentă încă după terminarea primei cure: clinic (reducerea evidentă a dispneei, reducerea intensităţii suflului de regurgitare tricuspidiană, dispariţia cianozei, regresia edemelor periferice, hepatomegaliei, revărsatelor pleural, pericardic şi peritoneal) şi paraclinic: saturaţia sistemică a oxigenului a crescut la 98%; ameliorarea spectaculoasă a stazei hepatice (TGP 39 U/l, TGO 34 U/l, FA 277 U/l); radiologic – diminuarea dimensiunilor globale ale cordului, cu reducerea ICT de la 0,55 la 0,44 (fig. 2b); ecocardiografic, reducerea regurgitării tricuspidiene (gradul II – fig. 4b) şi a gradientului maxim tricuspidian de la 145 mmHg la 90 mmHg, cu presiunea arterială pulmonară de 100 mmHg (fig. 3b). Urmarirea pacientului s-a realizat prin controale lunare repetate pe o perioada de un an, evolutia clinica fiind foarte buna (sub tratament anticoagulant oral si blocant al canalelor de calciu, Diltiazem 60 mg de 3 ori pe zi).

Discuţii: Evoluţia extrem de favorabilă a acestui pacient după tratamentul intravenos cu Iloprost, caracterizată prin reducerea cu cel puţin o clasă funcţională NYHA, îmbunătăţirea saturaţiei sângelui în oxigen şi ameliorarea parametrilor hemodinamici ne determină să considerăm drept opţiune terapeutică importantă acest medicament în cazul pacienţilor cu HTPI severă, cu răspuns slab la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu.

Prostaciclina este produsă predominant de celulele endoteliale şi induce vasodilataţia tuturor paturilor vasculare. Acest agent este cel mai puternic inhibitor endogen al agregării plachetare şi se pare că are, de asemenea, efect citoprotector şi antiproliferativ (16). La pacienţii cu HTPI este prezentă o disfuncţie a căii metabolice a prostaciclinei, reprezentată prin reducerea sintezei prostaciclin-sintetazei în arterele pulmonare şi a metaboliţilor urinari ai prostaciclinei. Chiar dacă nu este clar dacă disfuncţia căii metabolice a prostaciclinei are un rol cauzal sau este o consecinţă a hipertensiunii pulmonare, este raţională utilizarea terapeutică a prostaciclinei la pacienţii cu HTPI. Mecanismul de acţiune al prostaciclinei în HTPI nu este cunoscut şi pare a fi multifactorial. Acesta include relaxarea celulelor musculare netede vasculare, inhibarea agregării plachetare, normalizarea anomaliilor agregării, dispersia agregatelor plachetare, regresia injuriei celulelor endoteliale, inhibiţia proliferării celulare, facilitând regresia remodelării vasculare pul-

monare, îmbunătăţirea clearence-ului pulmonar al endotelinei 1, efect inotrop pozitiv direct, creşte utilizarea periferică a oxigenului de către muşchii scheletici şi toleranţa la efort (13).

În ciuda înţelegerii din ce în ce mai clare a fiziopatologiei şi opţiunilor terapeutice, HTPI este o boală severă, incurabilă şi fără a avea un tratament medicamentos ideal. Toate clasele de medicamente disponibile au restricţii şi riscuri de complicaţii şi, de asemenea, au un cost foarte ridicat. Pacienţii cu HTPI, în clasa funcţională NYHA IV reprezintă un grup special, având o speranţă de viaţă de până la un an. Evoluţia îmbucurătoare a acestui pacient sugerează că Iloprost poate reprezenta o alternativă pentru acest grup special de pacienţi. Oricum, este necesară efectuarea de studii pe grupuri populaţionale largi, cu perioade de urmărire întinse, pentru ca rezultatele să poată fi validate.

BIBLIOGRAFIE

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104 :236-250.
4. D'Allonso GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
5. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 301: 1533-1544.
6. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med* 2004; 351: 1655-1665.
7. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1992; 327: 76-81.
8. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-564.
9. Pasque MK, Trulock EP, Kaiser LR, Cooper JD. Single-lung transplantation for pulmonary hypertension: three-month hemodynamic follow-up. *Circulation* 1991; 84: 2275-2279.
10. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension: length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest* 1987; 91: 675-681.
11. Chapelier A, Vouhé P, Macchiarini P et al. Comparative outcome of heart-lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 299-307.
12. Bando K, Armitage JM, Paradis IL et al. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1056-1065.
13. Chaouat A, Weitzenblum E. Therapeutic Management of primary pulmonary hypertension. *Presse Med* 2002; 31 (7): 320-328.
14. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243 2278.
15. Pass SE, Dussing ML. Current and emerging therapy for primary pulmonary hypertension. *Am Pharmacother* 2002; 36 (9): 1414.
16. Nagaya N. Drug therapy of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4 (2): 75-85.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

ANEVRISM SACULAR GIGANT AL VENTRICULULUI STÂNG, POSTINFARCT

Rodica Radu[1], C. Stătescu[1], I. Nedelciuc[1], Cătălina-Marina Arsenescu-Georgescu[1], Eugenia Nechita[2], G. Tinică[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Centrul de Cardiologie Iaşi
2 Spitalul Judeţean "Sf. Apostol Andrei" Galaţi

POSTINFARCTION LEFT VENTRICULAR SACCULAR ANEURYSM (Abstract): Postinfarction ventricular aneurysms may be either true or false, each with apparently definite diagnostic criteria on imaging techniques. We present the case of a 69 year-old male admitted to our hospital 6 weeks after an acute anterior myocardial infarction, for progressive exertional dyspnea. Transthoracic echocardiography demonstrated a large cystic cavity, 10 cm in diameter, communicating with the left ventricle's apex through an orifice of 5 cm diastolic diameter. The echocardiographic diagnosis was of a large, saccular aneurysm. Contrast ventriculography confirmed the existence of a large cavity connected to the apex of the left ventricle, 12 cm in diameter, with sluggish flow of contrast within it and features suggestive of pseudoaneurysm. The patient was referred for surgery because of continued symptoms and a preoperative diagnosis of either a large ventricular aneurysm or pseudoaneurysm. At the time of surgery a true aneurysm was found. We present this case because the rarity of a saccular configuration of a postinfarction left ventricular aneurysm, because of the unusual large size of it and to point on the possible disagreement between the conclusions of imaging modalities in differentiating a true from a false aneurysm. **Key words**: MYOCARDIAL INFARCTION, VENTRICULAR ANEURYSM, ECHOCARDIOGRAPHY, ANEURYSMECTOMY

Prezentăm cazul unui bărbat de 69 ani, de 15 ani hipertensiv şi anginos, internat la 6 săptămâni după un infarct miocardic acut anterior, pentru dispnee de efort cu caracter progresiv (clasa III NYHA). Examenul clinic al pacientului era în limite normale, cu alura ventriculară de 76/min, fără sufluri, TA = 100/60 mmHg, cord compensat. Electrocardiograma arată ritm sinusal, supradenivelarea segmentului ST 0,5-1 mm în DII, DIII, aVF, V2-V6; unda Q patologică în DIII, unde q nepatologice în DII şi aVF; absenţa creşterii undelor R de la V1 la V4; unde T negative în DII, DIII, aVF, V3-V6.

Diagnosticul electrocardiografic a fost de infarct miocardic anterior şi infero-laterral, stadiul electric subacut. În condiţiile în care markerii biochimici specifici ischemiei miocardice severe (CK-MB, troponina T) erau în limitele valorilor normale, persistenţa supradenivelărilor segmentului ST a fost interpretată ca "imagine ingheţată". Radiografia toracică a evidenţiat cardiomegalie (indice cardiotoracic = 0,62) pe seama arcului inferior stâng alungit (fig.1).

Ecocardiografia transtoracică 2D a descoperit existenţa la nivelul apexului ventriculului stâng a unei structuri chisticesaculare, cu diametrul maxim de 10 cm, comunicantă cu cavitatea ventriculului stâng printr-un colet cu diametrul de 5 cm. Miocardul ventricular se continuă cu peretele

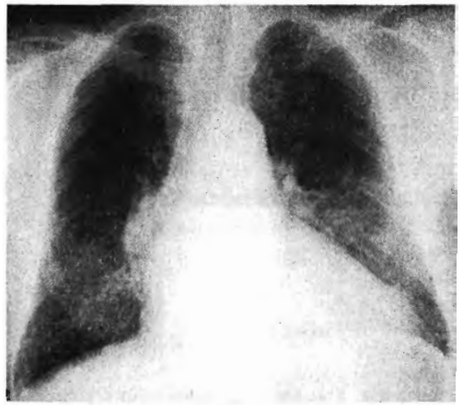


Fig. 1. Radiografie toracică arătând alungirea arcului inferior stâng

subţire şi regulat al acestei structuri, fără trabeculare internă şi fără calcificări parietale. Nu s-au vizualizat trombi şi nici ecou de contrast spontan. La examenul Doppler color era prezent flux sanguin, în continuarea celui din ventriculul stâng, fără turbulenţe atât în interiorul cavităţii cât şi la nivelul orificiului de comunicare. Ventriculul stâng restant era dilatat şi hipertrofiat concentric, cu kinetică globală şi segmentară normale. Diagnosticul ecocardiografic a fost de anevrism sacular, gigant al apexului ventriculului stâng (fig. 2, fig. 3).

Ventriculografia de contrast a confirmat existenţa unei „pungi" cu diametrul maxim de 12 cm, conectată cu apexul ventriculului stâng printr-un colet îngust, cu persistenţa substanţei de contrast în interiorul cavităţii pe durata mai multor bătăi cardiace după o injectare (flux stagnant).

Aspectul era sugestiv pentru un pseudoanevrism (fig. 4). Coronarografia a evidenţiat ocluzie distală a arterei interventriculare anterioare şi ocluzie proximală cronică a arterei coronare drepte. Circulaţia coronariană era „amputată" la nivelul apexului ventriculului stâng (fig. 5). Persistenţa simptomelor sub tratament şi existenţa fie a unui anevrism adevărat voluminos fie a unui pseudoanevrism au motivat indicaţia de intervenţie chirurgicală. Intraoperator s-a diagnosticat anevrism al apexului ventriculului stâng (fig. 6), cu tromb parietal laminar. S-a efectuat rezecţia anevrismului şi reconstrucţia geometrică a ventriculului stâng cu petec protetic. Diagnosticul de anevrism adevărat a fost confirmat şi microscopic prin evidenţierea ţesutului fibros şi a celulelor miocardice reziduale.

DISCUŢII

Incidenţa anevrismului ventricular la bolnavii cu infarct miocardic variază între 10% şi 35% în funcţie de criteriile de definiţie şi de metodele folosite pentru diagnostic (1).

Anevrismul ventriculului stâng se dezvoltă după infarctul miocardic transmural datorat ocluziei acute a arterei interventriculare anterioare sau a unei artere coronare drepte dominantă. Absenţa circulaţiei colaterale şi/sau a reperfuziei contribuie la formarea anevrismului. Pierderea funcţiei sistolice determină expansiunea sistolică şi subţierea zonei miocardice infarctate. Cu timpul (începând din săptămânile 2-4 postinfarct) miocitele necrozate sunt înlocuite progresiv cu ţesut fibros, apărând o cicatrice subţire. Pseudoanevrismul postinfarct miocardic are o incidenţă de 5-10% (2) şi este rezultatul rupturii cardiace, cu hemoperi-

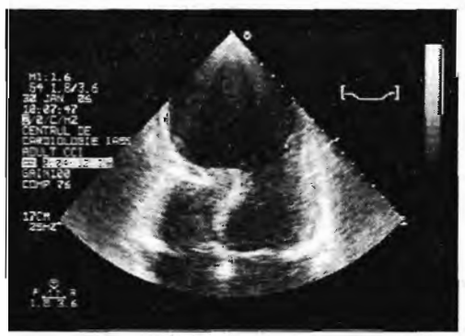


Fig. 2. Ecocardiografie 2D, incidenţă apicală 4 camere, în sistola ventriculară

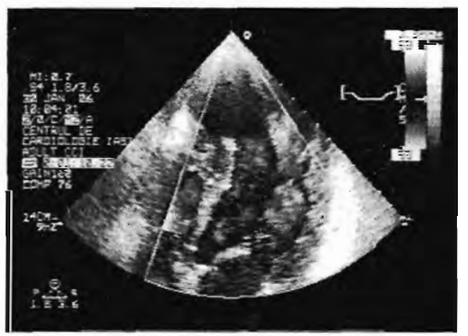


Fig. 3. Ecocardiografie doppler color, arătând absenţa fluxului turbulent la nivelul coletului anevrismului ventricular stâng

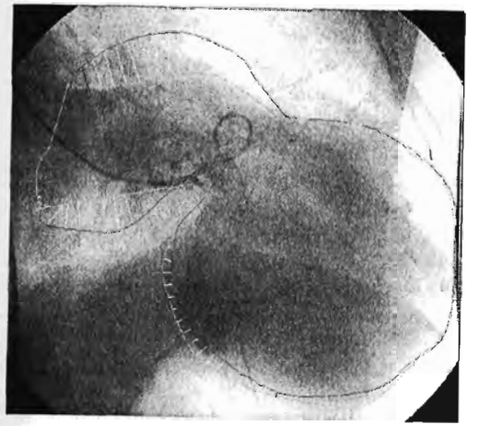


Fig. 4. Ventriculografie cu trasarea contururilor sistolic şi diastolic, evidenţiind anevrismul apical al ventriculului stâng

Fig. 5. Coronarografie arătând amputaţia circulaţiei la nivel apical

Fig. 6. Aspect macroscopic intraoperator al anevrismului apical de ventricul stâng

card localizat datorită unor aderenţe pericardice preexistente. În unele cazuri diferenţierea dintre cele două tipuri de anevrism (adevărat şi fals) este dificilă.

În cazul prezentat diagnosticul ecocardiografic de anevrism adevărat s-a bazat pe vizualizarea continuităţii dintre miocardul ventricular şi peretele subţire al anevrismului şi pe absenţa fluxului turbulent la nivelul coletului anevrismal. Raportul dintre diametrul orificiului de comunicare şi diametrul anevrismului era de 0,5. Caterwood et al. (3) au găsit un raport mediu de 0,37 pentru pseudoanevrisme şi de 1,0 pentru anevrismele adevărate. În alt studiu ecocardiografic (4), Gatewood şi Nanda au arătat că raportul dintre diametrul maxim al orificiului şi diametrul intern maxim al cavităţii este între 0,25 şi 0,5 pentru pseudoanevrisme, în timp ce limitele lui sunt între 0,9 şi 1,0 pentru anevrismele adevărate.

Până în prezent nu există nici un test neinvaziv care să diferenţieze cu certitudine anevrismul de pseudoanevrism. Prezenţa miocardului în jurul cavităţii sugerează un anevrism adevărat iar discontinuitatea miocardică sugerează pseudoanevrism. Dacă nici continuitatea nici discontinuitatea nu poate fi afirmată, pot fi de ajutor markeri ca:

raportul diametrelor orificiului de comunicare şi maxim al anevrismului, caracteristicile fluxului din anevrism şi/sau relaţia dintre arterele coronare şi cavitatea ce trebuie diagnosticată (5).

Am prezentat acest caz datorită rarităţii formei saculare a unui anevrism miocardic postinfarct, datorită dimensiunilor foarte mari ale acestuia şi pentru a atrage atenţia asupra confuziei posibile cu pseudoanevrismul ventricular.

BIBLIOGRAFIE

1. Glower DD, Love JE. Left ventricular aneurysm. *Card Surg Adult* 2 : 771-778.
2. Roelandt J, Braud M, Vletter WB et al. Echocardiographyc diagnosis of pseudoaneurysm of the left ventricle. *Circulation* 1975 ; 52 : 466-472.
3. Caterwood E, Mintz GS, Kotler MN et al. Two-dimensional echocardiographyc recognition of left ventricular pseudoaneurysm, *Circulation* 1980 ; 62 : 294-303.
4. Gatewood RP, Nando NC. Differentiation of left ventricular pseudoaneurysm from true aneurysm with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1980 ; 46 : 869-878.
5. Brown SL, Gropler RJ, Harris KM. Distinguishing left ventricular aneurysm from pseudoaneurysm. A review of the literature. *Chest* 1997 ; 111 : 1403-1409.

NOUTĂŢI

VÂRSTA TÂNĂRĂ - FACTOR DE PROGNOSTIC REZERVAT ÎN CANCERUL HEPATOCELULAR ?

Cancerul hepatocelular este responsabil de peste 500.000 decese/an, incidenţa sa este în continuă creştere şi în pofida progreselor terapeutice prognosticul rămâne extrem de rezervat. Un grup de cercetători din Asia au analizat retrospectiv 11.312 pacienţi cu cancer hepatocelular, încercând să coreleze caracteristicile pacienţilor (vârsta, sex, virusul hepatic C şi B) cu rata de supravieţuire. Concluzia studiului este că un pacient tânăr diagnosticat cu hepatocarcinom de cele mai multe ori este bărbat, purtător de Ag HBs, cu tumoră mare (peste 3 cm) în momentul diagnosticului, cu risc mare de deces în primul an, dar cu supravieţuire ulterioară superioară faţă de un pacient vârstnic. Rezultatele par neverosimile, deoarece ne-am aştepta ca vârsta tânără să constituie un factor de prognostic favorabil. Autorii explică rezultatele în primul rând prin faptul că la majoritatea pacienţilor sub 40 de ani tumorile diagnosticate sunt de dimensiuni mari, mărimea tumorii fiind responsabilă de evoluţia infaustă în primul an. Rezerva hepatică, mai bună la pacienţii tineri decât la vârstnici, ar explica supravieţuirea ulterioară mai bună la pacienţii tineri. Se subliniază că screeningu-ul hepatocarcinomului la pacienţii purtători de Ag HBs în Asia începe după vârsta de 40 ani, ratându-se astfel un diagnostic precoce la pacienţii tineri, autorii propunând două alternative pentru screening : supravegherea tuturor persoanelor purtătoare de AgHBs indiferent de vârstă sau (atitudine neconfirmată ca fiind cost-eficientă) sau supravegherea persoanelor cu risc : purtători de AgHBs cu AgHBe pozitiv, ciroză hepatică, antecedente familiale de cancer hepatocelular, genotip C HVB şi nivel crescut al ADN VHB (Chen CH, Chang TT, Cheng KS et al. Do young hepatocellular carcinoma patients have worse prognosis ?. The paradox of age as a prognostic factor in the survival of hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int* 2006 ; 26 (7) : 766-773).

Camelia Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

LIMFANGIOLEIOMIOMATOZA CAUZĂ RARĂ DE PNEUMOTORAX SPONTAN BILATERAL

Cristina Grigorescu[1], M. Bosânceanu[1], Daniela Boişteanu[2], A. Aldea[1], Irina Chiseliţă[3], Laurette Graziella Cozma[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Chirurgie Toracică
2 Clinica de Pneumoftiziologie
Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi
3 Laboratorul de Anatomie Patologică
Institutul de Sănătate Publică Iaşi
4 Laboratorul de Imunologie

LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS (LAM) - AN UNCOMMON CAUSE OF BILATERAL SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX (Abstract) : LAM, a rare lung disease typically affecting women of reproductive age, is characterized by abnormal proliferation of smooth - muscle cells and progressive loss of pulmonary function due to destruction of lung parenchyma. Two cases of bilateral succesive recurrent spontaneous pneumothorax and haemoptysis are presented. Repeated conventional and video-assisted surgery was required in both cases, for drainage of the recurrent pneumothorax and resection of subpleural bulae, with good immediate postoperative evolution. Immunohistochemical studies of resected specimens revealed LAM cells in the lung parenchyma with receptors for oestrogen and progesterone. HMB45 monoclonal antibodies in the LAM cells were identified in one case. The follow-up of the patients revealed no signs of recurrence at 84 and 18 months respectively, although pulmonary transplantation should be considered in case of further deterioration of respiratory function. **Key words**: LAM, OESTROGEN, PROGESTERONE RECEPTORS, VATS SURGERY, HORMONAL THERAPY

Limfangioleiomiomatoza (LAM) este o afecţiune rară, de etiologie necunoscută, ce apare în special la femei ; leziunile pulmonare sunt generate de proliferarea de celule musculare netede în jurul vaselor de sânge, a vaselor limfatice şi a căilor aeriene distale, determinând apariţia de leziuni chistice şi infiltraţii nodulare la nivelul parenchimului pulmonar. Pacientele cu LAM suferă de dispnee progresivă, pneumotorax recidivant, pleurezie chiloasă, hemoptizii, chiloptizii şi, în final, prezintă insuficienţă respiratorie (1,2,3). Extrapulmonar, se regăsesc angiomiolipoame şi limfangiomioame renale. Numărul de cazuri raportate este de 60 în Franţa şi 70 în Marea Britanie, cu o prevalenţă în populaţie de 2-6 cazuri la 1 milion de femei (1). Manifestările clinice apar în jurul vârstei de 35 de ani, după care supravieţuirea medie este de 8,5 ani.

Terapia antiestrogenică s-a dovedit eficientă în LAM, aşa cum s-a observat agravarea bolii pe perioada utilizării de anticoncepţionale şi în timpul sarcinii.

Transplantul pulmonar nu este metoda cea mai sigură de tratament deoarece s-a observat apariţia LAM pe plămânul transplantat, chiar dacă donorul a fost bărbat (1,2).

PREZENTARE CAZ 1

Prima pacientă este în vârstă de 54 de ani, din mediu urban, nefumătoare. Antecedentele personale patologice: la 42 de ani, histerectomie subtotală pentru un fibrom uterin hemoragic.

De la vârsta de 44 de ani acuză mici hemoptizii apărute după un efort fizic intens, pentru care s-au efectuat 2 examene bronhoscopice, care nu au evidenţiat sursa sângerării. Deşi aceste hemoptizii nu erau în concordanţă cu perioadele de ciclu menstrual, s-a luat în discuţie la acel moment diagnosticul de de endometrioză bronşică.

În 1999, la vârsta de 47 de ani, pacienta prezintă debut brusc cu durere la nivelul hemitoracelui stâng, tuse iritativă şi dispnee la eforturi mici. Clinic şi radiologic se stabileşte diagnosticul de pneumotorax total stâng. Tabloul hematologic a fost în limite normale iar testele pentru depistarea tuberculozei negative. Nivelul seric al alfa 1-antitripsinei era de 210 mg/dL (normal 90-230 mg/dL). Lipsa de reexpansiune pulmonară la 7 zile de la pleurotomie a condus la indicaţia de intervenţie chirurgicală. La inspecţia plămânului s-au evidenţiat apical două bule subpleurale cu diametrul de aproximativ 1cm (Vandershueren tip 3) care au fost rezecate cu stapler-ul mecanic. Evoluţia postoperatorie a fost simplă, pacienta fiind externată în ziua a 6-a. Controlul la o lună, trei luni şi un an a fost în limite normale.

În octombrie 2002 pacienta revine cu dureri intense toracice drepte, tuse iritativă şi dispnee la eforturi medii. Radiologic se evidenţiază un pneumotorax spontan total drept, pentru care se practică pleurotomie si ulterior toracotomie axilară dreaptă. S-au identificat câteva mici bule subpleurale (Vandershueren tip 3), care s-au rezecat şi s-au suturat manual. Pleurodeza s-a obţinut prin pleurectomie apicală completată cu ponsaj pleural. Reexpansiunea pulmonară s-a obţinut imediat postoperator şi a rămas stabilă la un an.

Tomografia computerizata a evidenţiat mici chisturi aeriene (0,4-0,6 cm) în ambele câmpuri pulmonare (aproximativ 15 pe fiecare plămân). Anatomopatologic s-au evidenţiat inflamaţie cronică peribronşică, alveolită macrofagică şi emfizem paraseptal.

PREZENTARE CAZ 2

Pacienta a doua este în vârstă de 36 de ani, din mediu urban, nefumătoare. Antecedente personale fiziologice: două naşteri prin cezariană, din care una gemelară. Afecţiunea pulmonară a debutat în februarie 2005 prin dureri la nivelul hemitoracelui drept, tuse iritativă şi dispnee de repaus. Clinic şi radiologic se stabileşte diagnosticul de pneumotorax spontan primar total drept. Tabloul hematologic era în limite normale, iar testele pentru tuberculoză au fost negative. Nivelul seric al alfa 1-antitripsinei a fost de 114 mg/dL. S-a practicat pleurotomie minimă dreaptă cu drenaj aspirativ. Tomografia computerizată a evidenţiat un pneumotorax drept; în întregul câmp pulmonar stâng se evidenţiază mici chisturi aeriene (fig. 1).

După 7 zile de evoluţie staţionară, s-a practicat mini-toracotomie în spaţiul V intercostal videoasistată.

La inspecţia plămânului s-au găsit trei

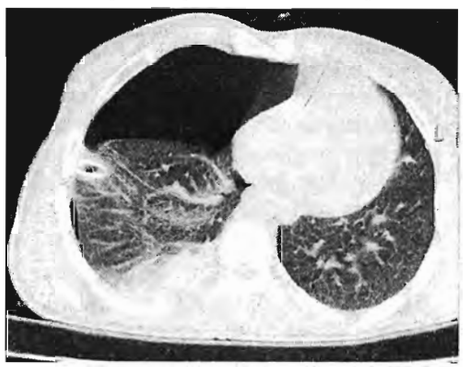


Fig. 1. Pneumotorax drept drenat, aspect computertomografic

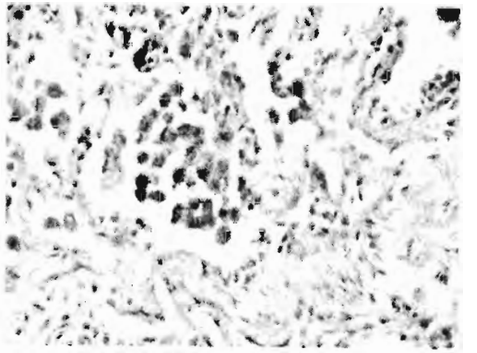


Fig. 2. Marcaj HMB45 pozitiv, aspect microscopic

bule apicale cu dimensiuni cuprinse între 0,2 şi 0,5 cm (Vandershueren tip3), care au fost rezecate cu stapler linear tip Gia. La două săptămâni de la externare pacienta se prezintă cu un pneumotorax total stâng. Se efectuează pleurotomie minimă stîngă cu drenaj aspirativ activ, cu reexpansiune pulmonară completă la 24 de ore.

După 10 săptămâni pacienta revine în clinică cu pneumotorax stâng recidivat. Se practică cura chirugicală a pneumotoraxului pe cale toracoscopică videoasistată (VATS). Se efectuează adezioliză, rezecţia bulelor cu stapler-ul tip endo-Gia si pleurectomie apicală. Controlul radiologic la o lună, trei luni şi un an au arătat o expansiune pulmonară stabilă. Anatomopatologic: inflamaţie cronică moderată peribronşică şi perivasculară şi alveolită macrofagică (fig. 2).

La 14 luni da la ultima intervenţie, pacienta acuză mici hemoptizii după un efort fizic.

Reluând cele două cazuri ce au multiple puncte comune ca evoluţie şi ca mod de apariţie a hemoptiziilor, s-a decis prelucrarea imunhistochimică a fragmentelor pulmonare.

Pacienta 1 - rezultat imunhistochimic:

- Imunomarcaj estrogen-receptori (ER) în proporţie de 5 %.
- Prezenţi progesteron-receptori (PR) în proporţie de 15%.
- Imunomarcaj actină muşchi neted pozitiv
- Anticorpi monoclonali HMB45 negativi

Concluzii: posibil existenţa LAM, a se interpreta în context clinic.

Pacienta 2 - rezultat imunhistochimic:

- Imunomarcaj ER - 25%.
- Prezenţi PR în proporţie de 35%.
- Imunomarcaj actină muşchi neted pozitiv
- Anticorpi monoclonali HMB45 pozitivi (fig. 2)

Concluzii: diagnostic cert de LAM.

DISCUŢII

Elementele de evoluţie clinică ale celor două paciente: pneumotorax recidivat bilateral, hemoptizii mici şi repetate, precum şi aspectele computer tomografice pledează pentru diagnosticul de LAM.

În cazul primei paciente prezenţa de fibre musculare netede (imunomarcaj actină muşchi neted pozitiv) în jurul elementelor vasculare şi peribronşice permit încadrarea acesteia în LAM, chiar dacă anticorpii monoclonali HMB45 sunt negativi (4,5). Existenţa de receptori ER şi PR, ce se regăsesc la 50% din pacientele cu LAM, ar pleda în favoarea LAM (1,2).

La a doua pacientă, diagnosticul de LAM este cert, având toate elementele clinice şi paraclinice - imunhistochimice caracteristice: HMB45 pozitivi, ER şi PR în proporţie mare şi imunomarcaj actină muşchi neted pozitiv.

Tratamentul LAM este empiric şi controvesat: ovarectomie chirugicală sau prin iradiere, asociată cu progesteron (1,2,3) şi/ sau tamoxifen (1,3). Acest tip de tratament a avut succes numai la 25% din pacientele tratate (1,2,3). Alţi autori raportează unele ameliorări sub terapie cu interferon (6) sau somatostatin (7). Transplantul pulmonar, în general pe un singur plămân a fost efectuat cu succes pe 59 de cazuri în întreaga lume

(pe paciente în stadiu final de LAM), cu o rată de supravieţuire la doi ani de 58%, similară cu a transplantaţilor pulmonar pentru alte afecţiuni (2). Recidiva LAM pe plămânul transplantat a apărut şi la pacientele cu donor de sex masculin (1,2). Sarcina agravează boala şi creşte numărul complicaţiilor (1,2,3).

Primele cazuri de LAM publicate sau comunicate in ţara noastră aparţin Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie din Iaşi. O pacientă cu LAM a avut o supravieţuire de 6 ani după diagnostic, având inclusiv o formaţiune tumorală retroperitoneală. Transplantul pulmonar nu a intrat în discuţie datorită fenomenelor de decompensare cardiacă, pacienta decedând prin insuficienţa cardio-respiratorie. Tratamentul cu tamoxifen nu a oprit evoluţia bolii, motiv pentru care nu recomandăm această terapie.

În viitor, aceste paciente vor fi atent monitorizate (controale la 6 luni) din punct de vedere respirator, astfel ca la primele semne de depreciere a funcţiei pulmonare să fie trecute pe lista de transplant pulmonar.

Recent s-a demonstrat eficienta clinica a tratamentului cu doxiciclina in LAM (8).

CONCLUZIE

LAM este o afecţiune rară de etiologie necunoscută care afectează femeile în perioada fertilă, în care diferitele tratamente nu şi-au dovedit eficienţa, transplantul pulmonar fiind luat în discuţie în stadiul final de evoluţie a bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. Johnson S. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254-264.
2. Johnson SR, Tattersesfield AE. Clinical experience of lymphamgioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052-1057.
3. Franz DN, Brody A, Meyer C et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care* 2001; 164 (4): 661-668.
4. Fukuda Y, Kawamoto M, Yamamoto A et al. Role of elastic fibre degradation in emphysema-like lesions of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Hum Pathol* 1990; 21: 1252-1261.
5. Hayashi T, Flemming MV, Stetler-Stevenson MW et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors in pulmonary LAM. *Hum Pathol* 1997; 28: 1071-1078.
6. Klein M, Krieger O, Ruckser R et al. Treatment of lymphangioleiomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2 band tamoxifen: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 252: 99-102.
7. deBove P, Murris-Espin M, Buscail L et al. Somatostatin receptors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis: therapeutic relevance. *Eur Respir J* 1997; 10 (Suppl 25): 297s.
8. Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med* 2006; 354 (24): 2621-2622.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

LOCUL LIMFADENECTOMIEI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI TIROIDIAN DIFERENŢIAT

R. Dănilă[1], Ramona Popovici[1], Lidia Andriescu[1], D. Timofte[1], Maria Christina Ungureanu[2], B. Găluşcă[2], Cr. Dragomir[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Chirurgie
2 Clinica Endocrinologie

THE ROLE OF LYMPHADENECTOMY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER TREATMENT. A REVIEW (Abstract): Papillary and follicular carcinoma represent almost 90 % of the thyroid malignancies, being responsible for 70 % of the mortality generated by thyroid cancer. Lymphnode involvement, far more significant in the papillary form, increases the risk of local recurrence and affects long-term survival. Due to the lack of prospective randomised studies to assess the benefit of lymphnode dissection in addition to total thyroidectomy, there is no consensus regarding the need of routine vs elective central compartment lymphadenectomy. Routine lymphnode dissection of the central compartment is supported by the argument that it reduces the amount of neoplastic thyroid tissue and, therefore, optimises the effectiveness of radioiodine in DTC patients. Moreover, it provides an accurate staging by the detailed histopathological analysis and allows an optimal postoperative thyroid scanning. No additional morbidity of central lymphadenectomy is reported, compared to total thyroidectomy alone, if performed by a specialised surgeon. However, reinterventions for recurrence in the central compartment, carry a significantly higher risk of recurrent nerve and parathyroids damage. Unlike central compartment, it is generally agreed that lymphadenectomy of the lateral neck, as modified radical neck dissection, is employed when there is evidence of neoplastic lymphnode involvement, wether macroscopic, imagistic or by pathological data. **Key words**: DIFFERENTIATED THYROID CANCER, LYMPHADENECTOMY

Cancerul tiroidian diferenţiat (CTD), reunind tipurile histologice papilar şi folicular (cu variantele lor), reprezintă aproximativ 90% din totalul neoplaziilor tiroidiene şi este responsabil de 70% din decesele prin cancer tiroidian (1).

Incidenţa metastazelor limfatice şi impactul asupra recidivei şi supravieţuirii în CTD diferă în funcţie de tipul histologic, dar este influenţată şi de tehnica chirurgicală - dacă disecţia ganglionară a fost făcută de rutină sau electiv, pentru adenopatii macroscopice. Mai mult, pot apare diferenţe legate de tehnica examinării histologice - numărul de ganglioni examinaţi şi secţiuni pe fiecare ganglion, utilizarea tehnicilor imnunohistochimice şi non-morfologice, cum ar fi citometria de flux sau reacţia în lanţ polimerazică (2).

În ceea ce priveşte carcinomul tiroidian papilar (CTP), într-un studiu amplu pe aproximativ 12 000 de cazuri, Gilliland et al. raportează un procent de 34,9% de adenopatii neoplazice decelabile clinic (3). Spre deosebire de adenopatiile palpabile, incidenţa micrometastazelor ganglionare cervicale este de aproximativ 80%, dar numai 10-15% din aceşti pacienţi vor dezvolta

adenopatii macroscopice detectabile clinic (4). Diseminarea ganglionară este mai frecventă la copii şi tineri faţă de pacienţii în vârstă (50-80%, respectiv 15%) (5). Distribuirea adenopatiilor este relativ egală în compartimentul central şi lateral (68,6%, respectiv 62,1%) (6), numai 20% din cazuri au metastaze ganglionare izolate în compartimentul central, în timp ce în 67% din cazuri ambele compartimente sunt interesate (7).

Recunoscut ca fiind mai puţin limfofil decât CTP, în carcinomul folicular (CTF) incidenţa metastazelor ganglionare cervicale variază între 5 şi 25% (3,8,9,10,11), cu diferenţe geografice, între 5-15% în Europa şi Asia, respectiv 20-25% în America.

Aceste variaţii geografice sunt legate nu numai de modificarile genetice în ţesutul tumoral (mutaţiile ras-, gsp-, p53- şi p21) (12,13), dar şi de evoluţia clinica locala şi la distanţa a tumorii (3,4,5,8,9,14,15).

Prezenţa metastazelor ganglionare a fost eronat considerată un factor de prognostic pozitiv, fiind de fapt rezultatul impactului favorabil pe care vârsta tânară îl are asupra evoluţiei CTD, ţinând cont că invazia limfatică este mai frecventă la pacienţii tineri (16). Din punct de vedere al impactului asupra supravieţuirii, în analizele univariate invazia ganglionară este un factor prognostic de semnificaţie redusă, în comparaţie cu vârsta, dimensiunea şi gradientul histologic al tumorii primare (3,9,16). Aceiaşi autori constată în analizele multivariate că prognosticul cazurilor de cancer papilar slab diferenţiat este semnificativ afectat de prezenţa metastazelor ganglionare, faţă de cei cu tumori bine diferenţiate (supravieţuire la 10 ani N0 = 100% vs N1 = 50%) (3). Într-un studiu pe 1076 pacienţi, Mazzaferri constată că invazia ganglionară în ansamblu nu este un factor prognostic semnificativ statistic pentru recidivă (28% în N0 faţa de 32% în N1) şi supravieţuire, dar după gruparea adenopatiilor pe compartimente, cele din compartimentele controlateral şi mediastinal au fost asociate cu o evoluţie nefavorabilă (9). Mai mult, într-un studiu pe 200 pacienţi, s-a demonstrat ca metastazele ganglionare au fost asociate cu recidiva numai la pacienţii peste 50 ani (8% în N0 faţa de 31% în N1) (17). Spre deosebire de datele prezentate, autorii germani constata un impact semnificativ al invaziei ganglionare atât asupra recidivei, cât şi a supravieţuirii (8). Mai puţin frecventă decât în carcinomul papilar, invazia ganglionară în CTF are semnificaţia unei agresivităţi biologice particulare, chiar dacă aceşti pacienţi nu decedează prin evoluţia locala incontrolabilă, ci mai frecvent datorită metastazelor la distanţă (11). Numeroase studii au confirmat impactul negativ al metastazelor ganglionare asupra supravieţuirii în CTF (3,10,17).

Din punct de vedere anatomic, conform descrierii lui Scheumann, Dralle et al., limfaticele regiunii cervicale pot fi grupate în trei compartimente (18) (fig. 1). Compartimentul central sau compartimentul A este delimitat lateral de carotide, superior de osul hioid şi vasele tiroidiene superioare, iar inferior de venele brahiocefalice. Acest compartiment corespunde nivelului VI din clasificarea Som et al. (19) şi conţine grupele ganglionare pretraheal, paratraheal şi recurenţial. Compartimentele laterale B (ipsilateral) şi C (contralateral) sunt delimitate medial de vena jugulara internă (de la vena subclaviculară pâna la mastoidă), muşchiul trapez şi nervul spinal accesor posterolateral şi vena subclaviculară inferior. Echivalent cu nivelele II, III, IV, şi V, acest compartiment conţine lanţurile limfatice ale jugularei interne, cele situate între ramurile plexului cervical şi ale fosetei supraclaviculare. Compartimentul D sau compartimentul mediastinal, corespunzător nivelului VII, conţine lanţurile limfatice anterioare şi posterioare, de o parte şi de alta a traheei, de la venele brahiocefalice până la bifurcaţia traheală.

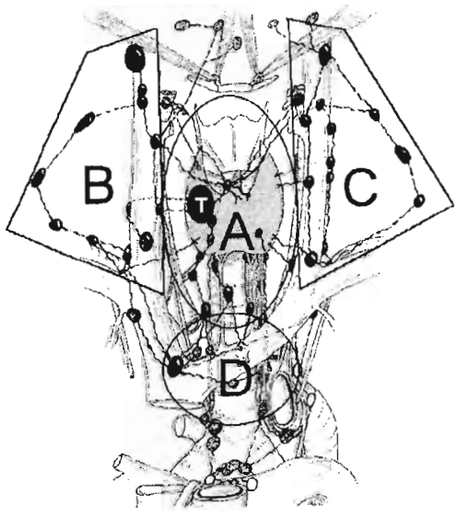


Fig. 1. Compartimentele ganglionare cervicale în cancerul tiroidian : A - central, B-ipsilateral, C - controlateral, D - mediastinal, T - tumora

Limfadenectomia cervicocentrală se realizează de obicei în bloc cu tiroidectomia totală, cu îndepărtarea minuţioasă a ţesutului limfoganglionar şi celulo-grăsos, până la nivelul mediastinului superior, pe traiectul nervului laringeu inferior.

Datorită lipsei unor studii prospective randomizate care să evalueze impactul limfadenectomiei cervicocentrale de rutină asupra ratei recidivei şi supravieţuirii în CTD, există în acest moment două abordări diferite ale chirurgilor endocrinologi. Autorii care recomandă efectuarea limfadenectomiei de compartiment central la toţi pacienţii cu CTD, cu excepţia carcinomului ocult, se bazează pe următoarele argumente :

- prezenţa metastazelor ganglionare în ganglionii cervicali, macroscopic normali, în până la 70% din cazurile la care s-a practicat disecţia radicală modificată a gâtului (20,21,22,23,24). În pofida numeroaselor sisteme de scor prognostic existente, limfadenectomia cervico-centrală de rutină şi examinarea histopatologică completă permit stadializarea corectă a cazurilor de CTD, în condiţiile în care nu există investigaţii preoperatorii care să diagnosticheze prezenţa invaziei ganglionare cu suficientă sensibilitate şi specificitate (12,25,26). Administrarea postoperatorie de iod radioactiv completează obligatoriu tiroidectomia totală, cu impact major asupra recidivei şi supravieţurii (9), fiind cea mai eficientă terapie în cazurile cu metastaze la distanţă (7,9), mai ales atunci când cantitatea de ţesut tiroidian restant normal sau neoplazic este minimă. Acest deziderat este realizat prin tiroidectomie totală şi evidare ganglionară cervicocentrală care reduc numărul de celule captoare de iod radioactiv, chiar cu riscul unui tratament excesiv în unele cazuri. Mai mult, prin această strategie se reduce semnificativ incidenţa recidivei locale şi, în consecinţă, necesitatea reintervenţiilor dificile şi cu o morbiditate importantă în compartimentul central (8, 18,27,28,29,30,31). Mai mult, recidiva în compartimentul central, în proximitatea traheei, reprezintă o ameninţare mai mare pentru pacient, fiind greu de diagnosticat clinic şi imagistic, iar reinterveţiile pe un ţesut cicatricial sunt mai dificile, comparativ cu cele din compartimentul lateral (2).

În ceea ce priveşte carcinomul ocult tiroidian, majoritatea autorilor consideră că tratamentul cu iod radioactiv şi curajul ganglionar cervical nu sunt necesare (3,4,7,12).

- în centrele specializate în chirurgia endocrină nu se înregistrează o morbiditate suplimentară generată de limfadenectomie, în comparaţie cu tiroidectomia totală ca gest unic (8). Incidenţa leziunilor recurenţiale variază între 4% şi 7%, iar cea a hipoparatiroidismului între 8% şi 13% (8, 32), cifre semnificativ mai scăzute faţă de reintervenţiile în compartimentul central, de până la 20% pentru leziunile nervoase, respectiv până la 30% pentru hipoparatiroidism (8,32,33).

În cealaltă tabără, evidarea ganglionară electivă a compartimentului central, în prezenţa adenopatiilor neoplazice evidente macroscopic şi/sau obiectivate prin examen histopatologic extemporaneu în cursul tiroidectomiei, este susţinută de o serie de autori (2,6,7,8,26,31,35), argumentul principal fiind impactul redus al acestor diseminări limfatice asupra supravieţuirii (36). Utilizată în trecut, îndepărtarea exclusiv a ganglionilor invadaţi macroscopic - "berry picking" sau "node plucking", este condamnată datorită procentului mare de recidive (37).

Mai puţin controversată este necesitatea disecţiei de rutină a ganglionilor din compartimentele laterale (nivelele I-V), fiind în general acceptat faptul că, în absenţa adenopatiilor vizibile la acest nivel, nu se obţine o creştere a supravieţuirii, deşi incidenţa micrometastazelor este mare (38,39). În ceea ce priveşte amploarea evidării ganglionare în compartimentul lateral, standardul actual este reprezentat de disecţia radicală modificată a gâtului - modified radical neck dissection (MRND), cu prezervarea venei jugulare interne, a muşchiului sternocleidomastoidian şi a nervului accesor, dacă aceste structuri nu sunt macroscopic invadate.

Pe baza datelor din literatură şi a cazuisticii personale, Goropoulos et al. recomandă un set de criterii de selectare a pacienţilor pentru MRND (40):

- diagnostic histopatologic extemporaneu pozitiv din adenopatiile din compartimentul lateral, cu o sensibilitate în seria raportată de aproape 100%, în multe cazuri pe ganglioni macroscopic normali
- confirmarea prin examenul extemporaneu intraoperator a malignităţii tumorii tiroidiene sau a adenopatiilor din compartimentul central A, ca punct de reper şi factor predictiv important pentru invazia ganglionară şi în compartimentele laterale (18,29, 30); astfel, examenul la parafină a arătat că la pacienţii cu adenopatii pozitive în compartimentul A, în 80% din cazuri existau metastaze ganglionare ipsilaterale şi în 52% controlaterale, în compartimentele B şi C
- tumora tiroidiană de tip papilar, în stadiul T3-T4, T2 multicentrică, cu invazia capsulei sau vasculară
- depistarea zonelor captante la scintigrafia cervicală postoperatorie sau a adenopatiilor cervicale palpabile, în asociere cu nivele ridicate de tiroglobulină (Tg) (40).

Mai mult, aceiaşi autori constată că absenţa invaziei ganglionare în compartimentul central, dovedită histopatologic, poate fi considerată un indiciu că nici compartimentele laterale nu sunt invadate, obiectivată de rezultatele anatomopatologice ale evidărilor ganglionare, scintigrafia cervicală postoperatorie şi dozarea tiroglobulinei. Aceste date dovedesc că primii ganglioni invadaţi sunt cei din proximitatea glandei, iar extirparea acestor ganglioni poate preveni apariţia invaziei laterale, cu beneficiul controlului local al afecţiunii. Deşi considerată o excepţie, metastazarea ganglionară direct în compartimentul lateral, "sărind" peste ganglionii centrali - "skip metastases", nu este totusi atât de rară, fiind raportată la 11,1-37,5% din cazurile de carcinom papilar (41,42).

CONCLUZII

Prezenţa metastazelor limfatice în CTD determină o creştere a recidivei tumorale locale şi scăderea supravieţuirii. Deşi nu există studii prospective randomizate care să probeze beneficiul limfadenectomiei cervicocentrale de rutină, asociate tiroidectomiei totale, considerăm această procedură ca standard în chirurgia primară a CTD, justificată prin controlul local superior al afecţiunii, creşterea eficienţei radioiodoterapiei şi morbiditatea redusă în centrele specializate în chirurgia tiroidei.

BIBLIOGRAFIE

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 1998; 83: 2638-2648.
2. Ferlito A, Silver CE, Pelizzo MR, Rinaldo A, Toniato A, Owen RP. Surgical management of the neck in thyroid cancer. *ORL* 2001; 63: 63-65.
3. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 564-573.
4. Clark OH. Predictors of thyroid tumor aggressiveness. *West J Med* 1996; 165: 131-138.
5. Harness JK, Thompson NW, McLeud MK. Differentiated thyroid carcinomas in children and adolescents. *World J Surg* 1992; 16: 437-554.
6. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K. Modified neck dissection for patients with non-advanced differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1998; 12: 825-829.
7. Noguchi M, Katev N, Miyzyki I. Controversies in the surgical management of differentiated thyroid cancer. *Int Surg* 1996; 81: 163-167.
8. Dralle H, Gimm O. Lymphadenektomie beim Schilddrüsencarcinom. *Chirurg* 1996; 67: 788-806.
9. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical management and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
10. Rao RS, Parikh HK, Deshmane VH, Havaldar R. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid: a study of 198 cases. *Head Neck* 1996; 18: 118-126.
11. Segal K, Arad A, Lubin E, Shpitzer T, Hadar T, Feinmesse R. Follicular carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1994; 16: 533-538.
12. DeGroot L, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994; 18: 123-1309.
13. Goretzki PE, Lyopns J, Stacy-Phillips S. Mutational activation of ras and gsp oncogenes in differentiated cancer and their biological implications. *World J Surg* 1992; 16: 576-582.
14. Lin JD, Jeng LB, Chao TC, Weng HF, Huang HS. Surgical treatment of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Int Surg* 1996; 81: 61-66.
15. Segal K, Arad A, Lubin E, Shpitzer T, Hadar T, Feinmesse R. Follicular carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1994; 16: 533-538.
16. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastases in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched pair analysis. *Head Neck* 1996; 18: 127-132.
17. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS. Papillar and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 1987; 83: 479-488.
18. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18: 559-568.
19. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 388-396.
20. Attie JN, Khafif RA, Steckler RM. Elective dissection of the neck in papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1971; 122: 464-467.
21. Buckwalter JA, Gurll NJ, Thomas CG. Cancer of the thyroid in youth. *World J Surg* 1981; 5: 15-25.
22. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K,et al. Modified neck dissection for patients with nonadvanced differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1988; 12: 825-827.
23. Travagli JP, Blazquez D, Schlumberger M et al. Le traitement chirurgical initial des epitheliomas differencies de la thyroide. *Ann Endoc* 1983; 44: 273-275.
24. Proye C, Gontier A, Quievreux JL et al. Decision de curage ganglionnaire en chirurgie du cancer thyroidien. *Chirurgie* 1990; 116: 290-295.
25. Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg* 1992; 164: 671-676.

26. Sellers M, Beenken S, Blankenship A. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid carcinomas. *Am J Surg* 1992; 164: 578-581.
27. Noguchi S, Noguchi A, Muracami N. Papillary carcinoma of the thyroid II. Value of prophylactic lymph node excision. *Cancer* 1970; 26: 1061-1064.
28. Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S, et al. Indications for bilateral modified radical neck dissection in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg* 2000; 135: 1194-1199.
29. Tisell L-E, Nilson B, Mölne J et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996; 20: 854-859.
30. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85: 252-254.
31. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management on nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1991; 162: 353.
32. Martenson H, Terins J. Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg* 1985; 120: 475-482.
33. Scheumann GF, Seeliger H, Musholt TF et al. Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 677-684.
34. Noguchi M, Kumaki T, Taniya T. Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer: a multivariate analysis of 218 cases. *Int Surg* 1990; 75: 220-224.
35. Bhattacharyya N. Surgical treatment of cervical nodal metastases in patients with papillary thyroid carcinoma *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1101-1104.
36. Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 1998; 31: 823-831.
37. Shaha AR. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000; 110: 183-193.
38. Silver CE, Kim H, Stern WBR. Thyroid disease and surgery. In: Bailey BJ editor. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998, 1605-1625.
39. Walsh RM, Watkinson JC, Franklyn J. The management of the solitary thyroid nodule: A review. *Clin Otolaryngol* 1999; 24: 388-397.
40. Goropoulos A, Karamoshos K et al. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma *World J Surg* 2004; 28: 1275-1281.
41. Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Res* 1997; 16: 333-335.
42. Coatesworth AP, Maclennan K. Cervical metastasis in papillary carcinoma of the thyroid: a histopathological study. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 241-242.

NOUTĂŢI

ACŢIUNEA ANTIPROTOZOARICĂ A UNOR EXTRACTE LIPOFILE DIN *Pistacia vera* L.

Diferite părţi ale arborelui *Pistacia vera* L. (*Anacardiaceae,* pistache), originar din Turcia, au fost extrase cu n-hexan. S-au obţinut astfel treisprezece extracte lipofile care au fost supuse unui screening *in vitro* pentru testarea acţiunii lor faţă de patru protozoare parazite: *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani* şi *Plasmodium falciparum*. La concentraţia de 4,8 μg/ml extractul din ramurile de *Pistacia vera* L. a inhibat creşterea protozoarului *Leishmania donovani* în proporţie de 77,3% (IC_{50} = 2,3 μg/ml), în timp ce extractul din frunze, în aceeaşi concentraţie, a inhibat dezvoltarea protozoarului *Plasmodium falciparum* în proporţie de 60,6% (IC_{50} = 3,65 μg/ml). Nici unul din extractele testate nu a prezentat citotoxicitate faţă de mioblastele scheletice de şobolan (Orhan I, Aslan M, Sener B et al. In vitro antiprotozoal activity of the lipophilic extracts of different parts of Turkish *Pistacia vera* L. *Phytomedicine* 2006; 13 (9-10): 735-739).

Anca Miron

MANAGEMENTUL DURERII POSTOPERATORII LA PACIENTUL VÂRSTNIC

Şt. Neagu[1], Cristina Tudor[2], V. Dincă[2], R. Costea[1], Dana Galieta Mincă[3]
Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti
1 Clinica Chirurgie 2
2 Clinica A.T.I.
Universitatea de Medicina şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
Catedra de Sănătate Publică şi Management

POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT IN ELDERLY PATIENT (Abstract): Pain is a common occurrence for the hospitalized elder, and may often be under recognized and inadequately managed. Insufficient pain management can lead to the sequelae of emotional distress and depression, delirium, anxiety, sleep disturbances, and physical disabilities, as well as increased health care costs. Effective pain management of the older adult begins with pain assessment using the proper tools. Morphine is the analgesic of choice for the older adult, and is appropriate for the postoperative period. It is important to maintain a therapeutic serum level of opioids to prevent inadequate management of the acute pain. Side effects of opioids include hypotension, nausea, mood disturbances, ileus, histamine production, and respiratory depression. The adage for pain treatment in the elderly is "start low and go slow". Paracetamol is commonly prescribed and may be the drug of choice for mild to moderate postoperative pain. Older adults may enjoy the benefits of Patient-Controlled Analgesia and Patient Controlled Epidural Analgesia in the postoperative period; however, thorough and ongoing teaching must occur to ensure understanding and compliance with the therapy. Treating post-procedure pain in the elderly patient requires an understanding of the normal changes associated with aging and the impact on medications, and multimodal analgesia can be the best approach. **Key words**: POSTOPERATIVE PAIN, ELDERLY, OPIOIDS, NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Evaluarea şi tratamentul durerii pot fi inadecvate la vârstnici şi pot fi complicate de bolile concomitente, raportarea insuficientă a simptomelor şi de declinul cognitiv, iar multiplele probleme medicale fac diagnosticul mai dificil decât la adultul tânăr. Tratarea inadecvată a durerii poate duce la comorbidităţi serioase: depresie, tulburări ale somnului, anxietate, oboseală, mobilizare afectată, demenţă, afazie, diminuarea socializării.

O treime din intervenţiile chirurgicale din SUA se efectuează la pacienţi peste 65 ani. Evaluarea atentă preoperatorie a pacientului şi optimizarea statusului medical şi fiziologic determină minimizarea perioadei postoperatorii, ca şi a stresului, hipoxemiei şi durerii. (7)

Studii cuprinzând pacienţi chirurgicali (cancer colorectal) arată creşterea incidenţei postoperatorii a complicaţiilor respiratorii cu vârsta: 5% la pacienţii < 65 ani, 10% la cei cu 65-74 ani, 12% la cei cu 75-84 ani, şi 15% la cei > 85 ani; iar recuperarea postanestezică la pacientul vârstnic este mult mai dificilă faţă de pacientul cu vârstă

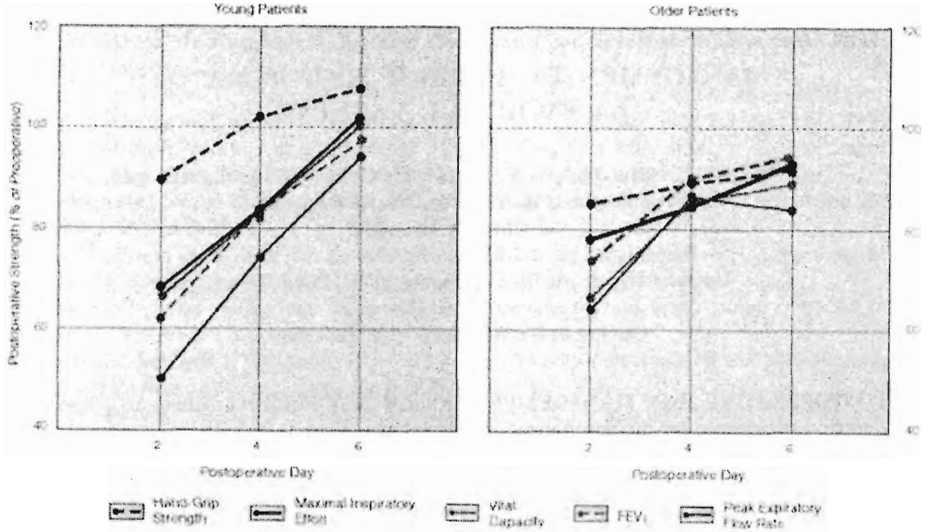


Fig 1. Recuperarea postoperatorie evaluată cu 5 variabile la pacienţii tineri şi vârstnici (7)

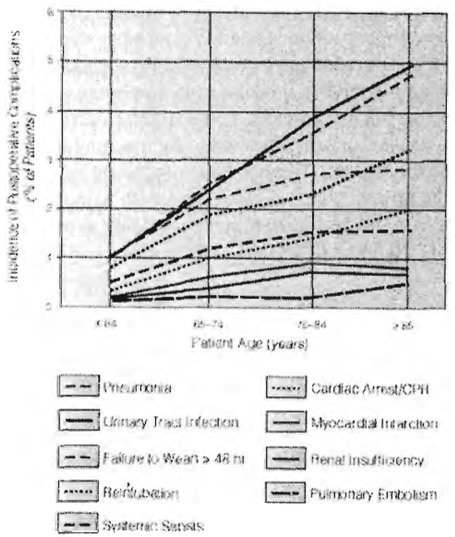


Fig. 2. Incidenţa complicaţiilor postoperatorii în funcţie de vârstă

< 65 ani (fig. 1 şi 2). De aceea îngrijirea atentă perioperatorie pentru evitarea perturbării echilibrului hidroelectrolitic, funcţiei respiratorii şi cardiovasculare combinată cu tehnici chirurgicale adecvate pentru evitarea complicaţiilor, ca şi *tratarea eficientă a durerii*, pot influenţa decisiv recuperarea pacientului chirurgical (8).

În tratamentul adecvat postoperator este inclusă şi tratarea adecvată a durerii, având în vedere faptul că durerea postoperatorie este o problemă importantă la pacientul cu vârsta peste 65 ani, incidenţa acesteia fiind între 30% şi 70% la această categorie de pacienţi (9).

MODIFICĂRI FIZIOLOGICE LEGATE DE VÂRSTĂ

Puţine studii (2) au examinat diferenţele produse de vârstă asupra diferitelor componente ale durerii, totuşi este relevată o diminuare consistentă, dar nu universală, a percepţiei durerii. Influenţa îmbătrânirii asupra mecanismelor neurochimice, neuroanatomice şi neurofiziologice ale durerii nu sunt foarte bine cunoscute, dar studiile în domeniul durerii sugerează un efect corelat cu îmbătrânirea: o diminuare a componentelor senzitivă şi afectivă a durerii la vârstnic.

Aproximativ 40% dintre pacienţii > 65

de ani au durere moderată sau nu au durere în cazul peritonitei, ocluziei intestinale sau pneumoniei (1).

O metaanaliză a studiilor care evaluează pragul la durere la vârstnici relevă o creştere cu 15% a acestuia faţă de tineri în cazul durerii acute ceea ce conduce la o raportare slabă şi la leziuni nediagnosticate. În schimb scade toleranţa pentru durerea cronică (5).

Condiţiile patologice care produc simptome dureroase tipice la adultul tânăr, produc la vârstnic confuzie, agitaţie, agresiune sau fatigabilitate, ceea duce la diagnostice incorecte şi/sau la întârzierea terapiei. Modificările percepţiei durerii nu sunt atât de substanţiale încât să reducă necesarul de analgezie, astfel încât trebuie evitată tratarea insuficientă a durerii (12).

EVALUAREA CLINICĂ A DURERII

Puncte cheie în evaluarea pacienţilor vârstnici

- Recunoaşterea faptului că termeni ca arsură, disconfort, sunt termeni sinonimi pentru durere
- Tulburările cognitive şi de limbaj sunt obişnuite şi necesită interpretarea comportamentului dureros nonverbal şi localizat ca indicatori de durere
- Influenţa durerii persistente asupra dispoziţiei şi funcţiei psihice folosind scale specifice (Geriatric Depression Scale) (15)
- Condiţii medicale persistente şi medicaţia utilizată care influenţează durerea şi tratamentele alternative

Sunt disponibile o varietate de instrumente de evaluare a durerii, cu caracteristici diferite, cu avantaje şi dezavantaje. Selectarea lor trebuie să se bazeze pe caracteristicile pacientului (demenţă) şi pe alte considerente.

Tehnici subiective de evaluare a durerii

1. Numeric Rating Scale (NRS) 0-10: vârstnicii cu oarecare afectare cognitivă o pot folosi.

Pentru vârstnicii cu afectare cognitivă care nu înţeleg NRS există alte scale (14):

2. Verbal Descriptor Scale: adjective care descriu durerea (slabă, moderată, severă)

3. Pain Thermometer: unui termometru cu termeni care descriu creşterea intensităţii durerii

4. Faces Pain Scale: o serie de feţe, fiecare descrie o expresie facială diferită, dintre care pacientul selectează pe cea care exprimă durerea resimţită (fig. 3)

Scalele trebuie să fie "vizibile" pentru pacient (atenţie la ochelari) şi să aibă un exemplu scris.

Scalele multidimensionale de durere (exemplu McGill Pain Questionnaire - MPQ) evaluează diferite aspecte ale durerii (intensitate, efecte, senzaţii, localizare), dar sunt greu de utilizat pentru durerea acută. Utilitatea MPQ în evaluarea pacienţilor vârstnici este controversată. Unii autori sugerează că MPQ este complex şi consumă timp, dar o formă scurtă a MPQ a fost folosită cu succes la vârstnicii cu durere acută (14).

Brief Pain Inventory poate fi util pentru clarificarea caracteristicilor durerii, altele decât intensitatea. Este obligatoriu ca pacientul să aibă timp pentru completarea chestionarelor, ceea ce este destul de dificil în postoperator (16).

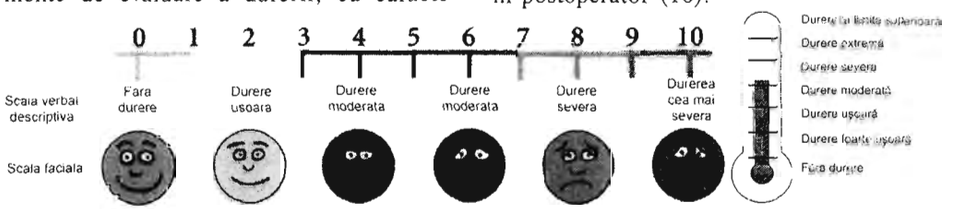


Fig. 3. Scale de durere folosite pentru evaluarea durerii

TABELUL I

Comportamente de durere obişnuite la pacienţii vârstnici cu tulburări cognitive

Expresii faciale - Tristeţe, spaimă - Grimase, frunte încreţită - Expresii distorsionate	**Modificări ale interacţiunilor interpersonale** - Agresiv, respinge terapiile - Diminuă interacţiunea socială - Retragere - Clipire rapidă, ochi strânşi
Verbalizare, vocalizare - Suspine, gemete, mormăieli - Respiraţie zgomotoasă - Abuziv verbal	**Modificări ale rutinelor** - Refuză mâncarea, modificare apetit - Perioade de odihnă mai lungi - Încetarea bruscă a rutinelor
Mişcări ale corpului - Postură rigidă, tensionată - Agitaţie - Mers rapid, legănare	**Modificări ale statusului mental** - Strigăte, lacrimi - Confuzie accentuată - Iritabilitate, supărare

TULBURĂRI ALE SNC CORELATE CU VÂRSTA

Dificultăţile în obţinerea unor raportări exacte la pacienţii cu Alzheimer şi alte forme de demenţă reprezintă un obstacol semnificativ pentru evaluarea durerii şi clinicienii pot ignora sau subestima simptomele la aceşti pacienţi, iar tratamentul poate fi insuficient (3). Riscul apariţiei complicaţiilor postoperatorii după chirurgia abdominală este crescut de 6 ori la pacienţii cu afectare cognitivă preoperatorie, iar la pacienţii cu demenţă s-a raportat o mortalitate de 4 ori mai mare la 6 luni (9). La pacienţii nonverbali durerea este identificată doar la 50% (4).

La aceşti pacienţi trebuie evaluate expresiile nonverbale (limbajul corpului) şi faciale. Rămâne totuşi sub semnul întrebării aprecierea durerii la aceşti pacienţi.

Diminuarea exprimării verbale a condus la sugestia că scale dezvoltate pentru copii pot fi utilizate la vârstnicii cu tulburări cognitive, mai ales Faces Pain Scale poate utiliza mimica pentru a descrie intensitatea durerii. Faces Pain Scale poate fi folosită la pacienţii cu Alzheimer în stadii medii deşi capacitatea de a răspunde la această scală scade cu agravarea demenţei (3).

La pacientul vârstnic trebuie efectuată evaluarea de rutină postoperatorie a durerii la 2-4 ore, evaluare necesară şi pentru monitorizarea efectelor secundare ale medicaţiei analgetice (8).

EDUCAREA PACIENŢILOR ŞI A PERSONALULUI DE ÎNGRIJIRE

În managementul pacientului vârstnic există tendinţa de acceptare a durerii ca o consecinţă inevitabilă a intervenţiei chirurgicale şi a vârstei. Astfel 32% dintre asistente cred că durerea postoperatorie la pacientul vârstnic este o parte a procesului de îmbătrânire, şi de aceea inevitabilă. Pacienţii trebuie să fie informaţi complet asupra planului procedurilor şi activităţilor (6).

TERAPIA NEFARMACOLOGICĂ

O varietate de strategii nefarmacologice (necesită implicarea activă a pacientului) sunt folosite pentru tratarea durerii la vârstnici, singure sau în combinaţii cu tratamente farmacologice. Intervenţii:

- Recuperare fizică
- Tratament psihologic - relaxare, hipnoză. Reduc durerea (conform NIH – National Institute of Health, SUA) prin reducerea consumului de oxigen, prin scăderea TA, a frecvenţei respiratorii şi cardiace, prin încetinirea undelor EEG, şi, posibil, prin blocarea stării de conştienţă. Toate cu un impact pozitiv asupra evoluţiei postoperatorii (7).
- Terapii complementare - acupunctură, masaj, TENS (stimulare electrică transcutanată) pot fi utile, dar limitat.

TRATAMENT FARMACOLOGIC

Consideraţii speciale la vârstnic

Alterarea distribuţiei medicamentelor, metabolismului şi a excreţiei corelate cu vârsta sunt cauza unei durate mai mari a acţiunii şi unui nivel plasmatic mai mare pentru multe analgetice. Aceste modificări pot duce la creşterea răspunsului la opioide şi alte analgetice cu creşterea riscului toxic şi a reacţiilor adverse (8).

În general numărul de glomeruli funcţionali, filtrarea glomerulară şi fluxul sanguin renal sunt scăzute la pacienţii vârstnici. Fluxul sanguin renal scade cu 40-45% la vârstnic de aceea acesta trebuie bine hidratat atunci când i se administrează NSAIDs sau alte medicamente potenţial nefrotoxice, pentru a reduce riscul toxicităţii renale. Volumul de distribuire al medicamentelor se modifică ca rezultat al scăderii masei de ţesut "slab" şi a apei totale corporale ca şi prin creşterea volumului ţesutului adipos. Astfel volumul de distribuţie al analgezicelor hidrosolubile, cum este morfina, scade la vârstnici rezultând o creştere a efectului dozelor standard de încărcare comparativ cu adultul tânăr (fig. 4).

Metabolismul medicamentelor este modificat ca rezultat al scăderii masei ficatului, a fluxului de sânge hepatic şi a reducerii activităţii unor enzime metabolizatoare. Concentraţia proteinelor plasmatice tinde să scadă producând o reducere a cantităţii formei legate a medicamentelor (inactivă) şi creşterea concentraţiei formei libere (activă).

Consideraţii speciale în tratarea durerii postoperatorii la vârstnic

Pacienţii vârstnici iau multe medicamente, medicaţia nonanalgetică putând deplasa analgeticele de pe siturile de legare ale proteinelor plasmatice ceea ce creşte concentraţia fracţiei libere plasmatice (activă) a analgeticelor. Vârstnicii pot fi mai sensibili la efectele sedative ale opioidelor şi a adjuvantelor analgetice deoarece sensibilitatea receptorilor este crescută şi alterarea statusului mental bazal este alterat. Funcţia pulmonară este diminuată la vârstnic şi este important de monitorizat pentru eventuale depresii respiratorii la debutul administrării

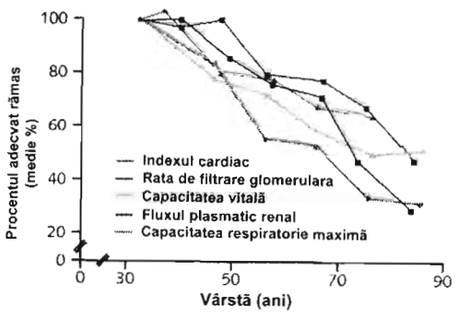


Fig. 4. Modificările funcţionale legate de vârstă

TABELUL II

Modificări farmacologice legate de vârstă

Parametru farmacologic	Modificări legate de vârstă
Absorbţia	Scăderea suprafeţei de absorbţie, a fluxului splahnic şi a aciditătii gastrice Motilitate gastrointestinală alterată
Distribuţia	Scade apa totală, masa corporală, albumina serică Creşte cantitatea de ţesut adipos Legare de proteine alterată
Metabolismul	Scade fluxul sanguin hepatic, activitatea enzimatică, inductibilitatea enzimatică
Excreţia	Scade fluxul sanguin renal, rata de filtrare glomerulară, funcţia secretorie tubulară
Sensibilitatea tisulară	Alterarea numărului de receptori, a afinităţii receptorilor, funcţiei de mesager secund, răspunsului celular şi nuclear

de opioide şi pentru efectele cumulative ale analgezicelor.

Recomandările American Geriatrics Society (9) pentru alegerea medicaţiei sunt următoarele:

- Utilizarea căii celei mai puţin invazive pentru administrarea medicaţiei
- "start low and go slow"
- NSAIDs trebuie utilizate cu grijă datorită efectelor adverse
- Opioidele sunt eficiente în tratarea durerii moderate/severe
- Terapia farmacologică este mai eficientă combinată cu terapii nefarmacologice.

Selecţia analgeticelor la vârstnic

Paracetamolul determină o analgezie postoperatorie bună. Doza totală nu trebuie să depăşească 4 g/24 ore. Combinaţia paracetamolului cu opioide (codeină, tramadol) poate fi o opţiune pentru tratarea durerii postoperatorii severe. Paracetamol inhibă mai ales ciclooxigenazele din sistemul nervos central neavând, practic, efecte pe agregarea plachetară sau sângerare, fără efecte adverse gastrointestinale, profil de siguranţă la nivel renal şi hepatic, nu afectează vindecarea plăgii sau a osului, are puţine interacţiuni medicamentoase şi contraindicaţii.

Paracetamol i.v. (Perfalgan®) are acţiune analgetică imediată, echivalentă cu ceilalţi inhibitori de ciclooxigenază şi este la fel de eficient ca morfina 10 mg i.m., uşor de administrat (perfuzie i.v.), bine tolerat şi are cost redus. Spre deosebire de alţi inhibitori de ciclooxigenază disponibili sub formă injectabilă ca prodrog (metamizol - Algocalmin, parecoxib - Dynastat), Perfalgan conţine substanţa activă cu efect analgetic imediat, foarte util pentru durerea acută. Ca şi în cazul celorlalte analgetice, trebuie administrat la intervale regulate (4-6 ore) pentru o bună analgezie.

NSAIDs (antiinflamatoare nesterodiene, inhibitori neselectivi de ciclooxigenază) produc analgezie comparabilă cu paracetamolul, au avantajul faţă de opioide că nu produc sedare şi depresie respiratorie, dar efectul analgetic se "plafonează" la doze mari. Toate NSAIDs cresc riscul complicaţiilor gastrointestinale şi renale la vârstnici.

Cum excreţia renală scade cu vârsta, timpul de înjumătăţire devine mai lung. NSAIDs pot afecta funcţia renală prin scăderea filtrării glomerulare datorită diminuării PGs, deci dozele trebuie reduse şi sunt contraindicate la pacienţii vârstnici cu deshidratare, probleme renale preexistente, ciroză, insuficienţă cardiacă.

Ketorolac poate fi o bună alegere pentru analgezia postoperatorie la pacientul vârstnic. Se recomandă reducerea dozei cu 50% astfel încât doza totală pe 24 ore să nu depăşească 60 mg în administrare de maxim 5 zile (15). Atenţie la riscul sângerării perioperatorii.

Coxibii (inhibitori selectivi COX-2) au o eficacitate analgetică comparabilă cu NSAIDs. Ca şi NSAIDs pot produce efecte adverse cardiovasculare (HTA, AVC, IM) şi afectează funcţia renală. Pentru aceste efecte, dintre coxibi, au fost retrase de pe piaţă rofecoxib şi valdecoxib deşi toţi NSAIDs prezintă un oarecare risc în acest sens, riscul crescut cu creşterea dozei şi cu durata tratamentului.

Parecoxib (Dynastat®) este bine tolerat de vârstnici (15), dar se recomandă 50% din doza normală la adult (20 mg la 6-12 ore, maxim 80 mg/24 ore). Debutul acţiunii este întârziat de metabolizarea parecoxibului, prodrog, la produsul activ (valdecoxib).

Opioidele

Vârstnicii care primesc opioide trebuie monitorizaţi pentru apariţia efectelor adverse; mai ales tulburări cognitive, sedare, depresie respiratorie, constipaţie, ataxie, ameţeli. Efectele adverse severe (mioclonii, delir, depresie respiratorie) sunt rare dacă tratamentul începe cu doze mici care sunt

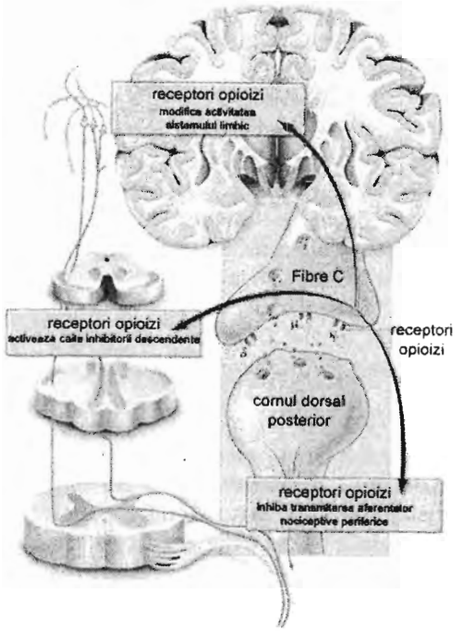


Fig. 5. Distribuţia receptorilor opioizi la nivelul sistemului nervos central

crescute gradat. Disfuncţia renală şi/sau hepatică la vârstnic pot duce la prelungirea efectului (8).

Teama de dependenţă, exagerată mai ales la vârstnici, duce la subutilizarea opioidelor. Dozele trebuie tatonate la fiecare pacient. Debutul tratamentului cu opioide se realizează cu doze mici crescute lent ("start low and go slow") (13). Se folosesc opioide cu acţiune scurtă, 25-50% din doza pentru adulţi, titrate cu 25% până la doza optimă.

Metadona (ieftină) are o potenţă care nu poate fi anticipată, titrare dificilă, mai ales la vârstnicii cu afectare renală şi hepatică şi nu este recomandată pentru durerea acută (10).

Petidina trebuie evitată la vârstnic deoarece excreţia renală a norpetidinei, metabolit neurotoxic, este întârziată. Norpetidina poate produce tremor, disforie şi convulsii (10).

Pentazocina produce deseori excitare SNC, confuzie şi agitaţie; deci trebuie evitată la vârstnicul fragil.(11)

Propoxifen are un efect analgetic similar cu aspirina şi cu paracetamolul. Metabolitul său toxic poate produce efecte neurologice (ataxie, ameţeli) la vârstnic.

Tramadol, prin mecanismul dual de acţiune, slab opioid/inhibitor al recaptării noradrenalinei şi serotoninei are efect analgetic şi antidepresiv. Trebuie evitat la pacienţii vârstnici cu istoric de convulsii şi la cei care iau medicaţie ce creşte pragul convulsiv.

La vârstnic se recomandă reducerea dozei sau întreruperea după 48-72 ore, iar pentru pacienţii > 75 ani doza maximă este de 300mg/24ore.

Opioidele cu eliberare modificată (morfină, oxicodona, fentanyl transdermal), eficiente în tratarea durerii *persistente*, nu au o utilitate în tratarea durerii acute postoperatorii (8).

Adjuvantele analgetice

Includ o varietate de agenţi, utilizaţi în asociere cu analgetice opioide sau nonopioide, pentru a trata durerea persistentă, mai ales cea neuropată. În cazul durerii acute postoperatorii, asocierea de adjuvanţi analgetici poate diminua dozele de analgetic şi, astfel, incidenţa şi gravitatea efectelor lor adverse.

Antidepresivele triciclice, mai studiate, sunt folosite tot mai rar datorită efectelor adverse şi sunt înlocuite de noile antidepresive. Pacienţii vârstnici sunt mai predispuşi la efecte adverse.

Antiepilepticele sunt folosite uzual pentru tratarea durerii neuropate, totuşi antiepilepticele din clasa gabapentinoidelor sunt utile în tratarea durerii acute postoperatorii, mai ales administrate preoperator. Administrarea de gabapentin preoperator scade consumul de opioid postoperator, scade incidenţa postoperatorie a disfuncţiilor cognitive, scade incidenţa apariţiei durerii cronice (analgezie preemptivă), mai ales la cei cu intervenţii majore oncologice şi am-

putaţii.

Bisfosfonatele şi calcitonina, agenţi antiresorbtivi pentru os, reduc durerea asociată cu fracturile osteoporotice. Efectul analgetic al calcitoninei este mediat de sistemul opioid endogen.

Analgezia loco-regională

Analgezia peridurală este superioară calitativ analgeziei intravenoase facilitând evoluţia postperatorie - grăbeşte reluarea funcţiei gastrointestinale după chirurgia abdominală, scade incidenţa ischemiei miocardice, scade incidenţa complicaţiilor postoperatorii, asigură o analgezie adecvată. Nu trebuie uitat faptul că anestezicele locale se absorb sistemic de aceea se impune reducerea la vârstnic a dozei de anestezic local şi de opioid şi monitorizarea frecventă. De asemenea anestezicele locale folosite pentru blocarea transmisiei durerii blochează frecvent şi fibrele motorii iar la vârstnic determină imobilitate cu întârzierea recuperării.

Patient-controlled analgesia (PCA) este eficientă şi sigură la pacientul vârstnic, dar perfuzia continuă de bază nu este recomandată deoarece creşte potenţialul acumulării şi a efectelor adverse.

ALGORITM DE EVALUARE ŞI ABORDARE A DURERII POSTOPERATORII LA PACIENTUL VÂRSTNIC

- Evaluarea antecedentelor patologice ale pacientului
- Evaluarea medicaţiei concomitente
- Evaluarea nivelului de durere al intervenţiei chirurgicale şi durerea preexistentă
- Evaluarea planului postoperator (ambulator, secţie, terapie intensivă)
- Indicaţia unei tehnici regionale (peridurală, nerv periferic) cu evaluarea gradului de bloc motor şi a posibilităţii de mobilizare postoperatorie
- Indicaţia de opioide (deficit cognitiv, pacient ambulator, incidenţă crescută pentru greaţă şi vomă)
- Coxibi, NSAIDs - verificare funcţie renală
- Considerarea PCA
- Evaluarea evoluţiei către durere cronică, evaluarea administrării de gabapentin, NSAIDs sau opioide preoperator
- Evaluarea modificării cantităţii de analgetic în funcţie de calitatea analgeziei şi de efectele adverse
- Evaluarea tratamentului nefarmacologic
- Comunicarea planului analgetic pacientului şi îngrijitorilor acestuia

CONCLUZII

Tratamentul adecvat al durerii postoperatorii la pacientul vârstnic necesită o echilibrare fină între dozarea excesivă, cu efectele adverse consecutive, şi analgezia inadecvată. Perturbaţii minore ale funcţiilor vitale pot conduce la complicaţii majore.

Tratarea durerii necesită înţelegerea modificărilor fiziologice asociate cu vârsta, impactul medicaţiei şi al afecţiunilor concomitente. Pacientul vârstnic necesită o monitorizare mai atentă în perioada postoperatorie pentru analgezie eficientă şi pentru evitarea efectelor adverse.

Abordarea multimodală a analgeziei este critică pentru analgezia adecvată a pacienţilor vârstnici determinând reducerea dozei fiecărui analgetic, îmbunătăţirea analgeziei datorită efectelor sinergice şi/sau aditive şi scăderea efectelor adverse a fiecărui medicament în parte. Abordarea multimodală, care include analgezice opioide, nonopioide şi intervenţii nonfarmacologice, creşte rapiditatea recuperării postoperatorii şi scade riscul apariţiilor complicaţiilor. Odată ales analgeticul el trebuie administrat cu doza şi la intervalele corecte pentru un bun efect analgetic şi pentru a preveni apariţia durerii cronice.

BIBLIOGRAFIE

1. Edwards R, Fillingim R. Age-associated differences in responses to noxious stimuli. *J Gerontol* 2001 ; 56 (3) : 180.
2. Coletta EM. Care of the elderly patient with lower extremity amputation. *J Am Board Fam Pract* 2000 ; 13 (1) : 23-34.
3. Decker SA, Perry AG. The development and testing of the PATCOA to assess pain in confused older adults. *Pain Manag Nurs* 2003 ; 4 (2) : 77-86.
4. Cuellar NG. Hypnosis for pain management in the older adult. *Pain Manag Nurs* 2005 ; 6 (3) : 105-111.
5. Gibson SJ, Farrell M. What is different about pain in older persons ? *Analgesia* 2004 ; 8 (1) : 23-37.
6. Cope S, Hawley R. Needs of the older patient in the intensive care unit following heart surgery. *Prog Cardiovasc Nurs* 2001 ; 16 (2) : 44-48.
7. McDonald DD. Postoperative pain management for the aging patient. *Geriatrics Aging* 2006 ; 9 (6) : 395-398.
8. Leo R, Singh A. Pain management in the elderly : use of psychopharmacologic agents. *Ann Long-Term Care* 2002 ; 10 (2) : 37-45.
9. *** AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. The management of chronic pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1998 ; 46 : 635-651.
10. Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors AF, Hamel MB, Wenger NS. Pain in the oldest-old during hospitalization and up to one year later. *J Am Geriatr Soc* 1997 ; 45 : 1167-1172.
11. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults : findings from the SUPPORT research investigations. *Crit Care Med* 1996 ; 24 (12) : 1953-1961.
12. Nelson JE, Meier DE, Oei EJ et al. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med* 2001 ; 29 (2) : 277-282.
13. *** International Association for Study of Pain. Pain terms : a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979 ; 6 : 249-252.
14. Herr KA, Mobily PR, Kohout FJ, Wagenaar D. Evaluation of the faces pain scale for use with the elderly. *Clin J Pain* 1998 ; 14 (4) : 29-38.
15. Stuppy DJ. The faces pain scale : reliability and validity with mature adults. *Appl Nurs Res* 1998 ; 11 : 84-89.
16. Terai T, Yukioka H, Asada A. Pain evaluation in the intensive care unit : observer-reported faces scale compared with self-reported visual analog scale. *Reg Anesth Pain Med* 1998 ; 23 : 147-151.

MODERN SCREENING IN CERVICAL CANCER. PERSPECTIVES OF HPV PROPHYLACTIC VACCINES

R. Vlădăreanu, Cr. Andrei
Elias Univesitary Emergency Hospital Bucureşti
Obstetrics and Gynecology Department

MODERN SCREENING IN CERVICAL CANCER. PERSPECTIVES OF HPV PROPHYLACTIC VACCINES (Abstract): Despite the tremendous progress made along several different lines of research, cervical cancer has not has been overcome. The presence or the absence of the HR-HPV infection defines new possible approaches to screen and prevent cervical cancer. The aim of this review is to summarize the mechanisms that contribute to HPV-mediated cervical carcinogenesis, to present the modern screening in cervical cancer (liquid-based cytology, liquid-based hybridization, PCR-based assays) and also the beginning of the HPV vaccine era. **Key words**: CERVICAL CANCER, HPV, HPV VACCINE

Cervical cancer is the second most frequent cancer worldwide, representing about 10% of all female cancers. In 2002, there were an estimated 493,000 new cases of invasive cervical cancer, of which 83% were diagnosed in developing countries (1). Each year, there are an estimated 273,000 deaths from cervical cancer, over three quarters of which occur in developing countries (2). Less than 50% of women diagnosed with cervical cancer in developing countries survive beyond 5 years, and most victims are multiparous women at childbearing age. In contrast, the 5-year survival rate in industrialized countries is about 66%. In Europe, the estimated average incidence is 15.7/100,000, and 80 women die from cervical cancer each day. There is a wide variation in the incidence rates between the countries of Europe, from an estimated high of 27.4 per 100,000 in Serbia and Montenegro and Romania to 4.3 per 100,000 in Finland (fig. 1).

Many studies have shown unequivocally that HPV DNA can be detected in =99,7% or adequate cervical cancer specimens, compared with 5-20% of cervical specimens from women identified as suitable epidemiological controls (3). HPV has been recognized as a prerequisite for cervical cancer, and certain types of HPV have now been designated as the first ever identified necessary cause of a human cancer (fig. 2).

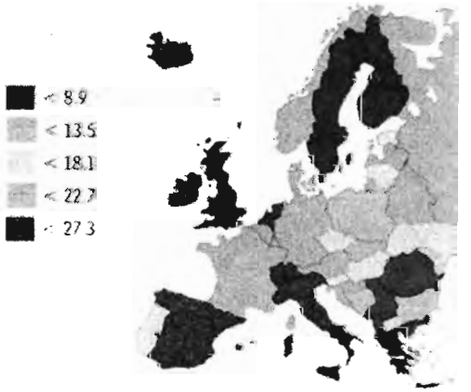


Fig. 1. Incidence of cervical cancer between different European countries (1)

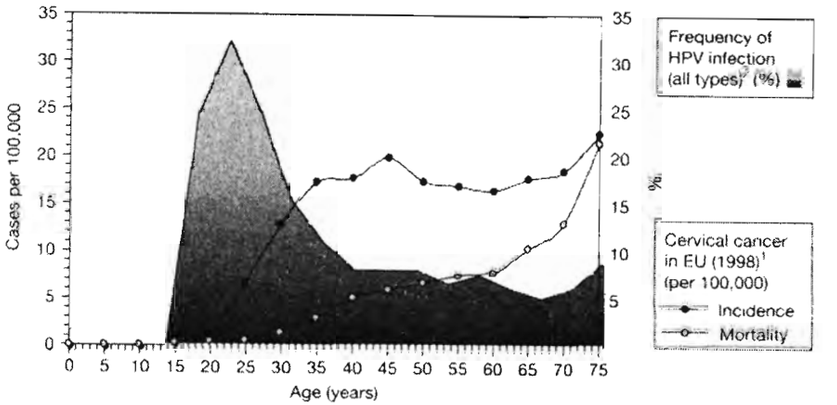

Cases per 100,000
%
Age (years)
Frequency of HPV infection (all types)[2] (%)
Cervical cancer in EU (1998)[1] (per 100,000)
Incidence
Mortality
• In Europe, almost 33,500 cases and 15,000 deaths per year[2]
• Second cause of cancer death among young women (15–44 years)[1]

Fig. 2. HPV infections in adolescents and adults (2)

GENERAL DATA ABOUT HPVs

Human papillomaviruses (HPVs) belong to the family Papovaviridae. They consist of a 72-capsomere capsid containing the viral genome. The capsomeres are made of two structural proteins: the 57 kD late protein L1, which accounts for 80% of the viral particle, and the 43-53 kD minor capsid L2. HPVs are relatively stable and, because they have no envelope, remain infectious in a moist environment for months (4). In general, they cause local epithelial infections.

Persisting infections with about 13 different high-risk HPV types are the initial prerequisite to induce most cervical cancers (5).

THE HPV WAY OF ACTION

To establish an infection, HPVs apparently require access to the basal and parabasal cell layers of the epithelium, or in case of the cervix, to cells located in the transformation zone. The virus infection gets access through scratches, scars or at the transformation zone, even directly to epithelial cells within the basal and parabasal layers (fig. 3). Here, it establishes a latent infection. To replicate their genomes and successfully produce new infectious virions, the host cells require a certain degree of terminal differentiation. It appears that in the replication-competent basal and parabasal cells, only very little if any gene

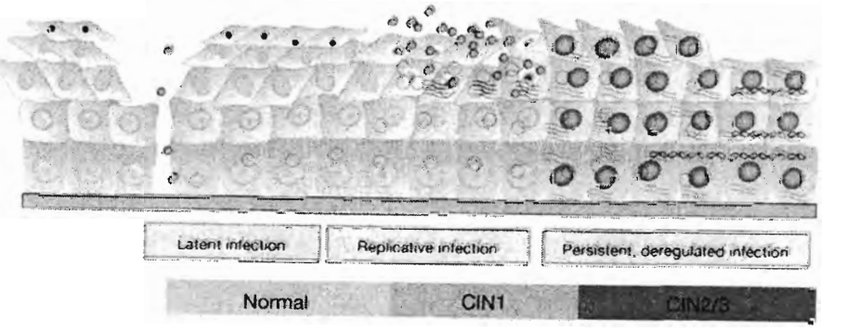


Fig. 3. Schematic representation of the natural history of HR-HPV infections (7)

expression activity of the virus can be observed (6). This strategy to avoid viral gene expression and replication in epithelial stem cells but to permit it in differentiated cells that are determined to die because of their differentiation processes is very a elaborate strategy to permit maximal production of new infectious viral capsids causing almost no damage to the infected host.

If infected epithelial cells reach terminal differentiation, i.e. the stage where the capacity to proliferate is irreversibly lost, viral genes may be strongly expressed and the replication cycle of the virus is initiated until finally mature viral capsids are release at the surface of the epithelium.

If the regulatory intracellular features that control the fine-tuned expression control of the viral genes along with the differentiation processes of the epithelium are disturbed and deregulated uncontrolled expression of genes involved in the replication of the viral genome suddenly occur in epithelial cells that have not yet reached the irreversible status of terminal differentiation. In this situation, interference of viral genes with those pathways that control replication of the epithelial cell and life cycle may result in the initiation of chromosomal instability. The E6 protein of the oncogenic HPV types supports premature degradation of the p53 tumor suppressor gene and thus interferes with apoptotic functions (7). The E7 protein induces destabilization of the retinoblastoma protein complex and thus allows the cell to evade cell cycle control through the pRB pathway (8). Both genes induce substantial disturbances of the mitotic functions that results in desegregation of the chromosomes during mitosis and numerical and structural chromosomal aberrations (9).

The initiation of the deregulated type of the viral gene expression pattern can be regarded as the initial event in cervical carcinogenesis. For still unknown reasons, the cells of the transformation zone of the uterine cervix appear to be particularly sensitive to these events.

NATURAL HISTORY OF HPV INFECTION

In 1995, the International Agency for Research on Cancer finally pronounced HPV16 and HPV18 as carcinogenic in human beings (10).

Exposure to these viruses occurs during sexual intercourse, often with the first partner (11). The estimated prevalence of HPV infection is about 30% before the age of 30 years, and it falls gradually to about 10% between 30 and 50 years, and to 5% beyond 50 years of age. In Europe, HPV16 and HPV18 are the most prevalent types in women with a normal Pap test. Type 16 accounts for only 26.3% of low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) and 45% of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL); a recent meta-analysis showed an HPV16/LSIL ratio about 2, compared with 1.21 for cancer/HSIL (12,13). Recently, it was reported that the risk of developing CIN3 or cancer 10 years after HPV infection was 17.2% for HPV16 and 13.6% for HPV18 (14). Most women exposed to HPV develop a limited immunity, generally clearing HPV within 9-12 months. In contrast, HPV remains persistent for months or even years in 20% of women who may go on develop CIN and cancer, unless diagnosed and promptly treated (15). The onset of CIN lesions thus reflects the failure of the immune system to control HPV, a situation most common with HPV types 16 and 18.

HPV infection is usually transient in women under 30, but tends to be more persistent and problematic after this age. Types 16 and 18 are more persistent than other types (16). Thus, the presence of HPV within the cervix may or may not be associated with clinical lesions. In contrast, the persistence of viral DNA beyond 12 to 18

months is predictive of current or future lesions, especially in the case of HPV16 or HPV18 infection (16). The relative risk of developing neoplasia in subsequent years is between 11 and 350. HPV persistence is associated with expression of certain viral genes, especially E6 and E7 (high-risk HPV types only), whose role in host cell immortalization involves an action on proteins that regulate the normal cell cycle (17). The main cause of invasive cervical cancer is the production of full-length E6 and E7 proteins following the production of stabilized E6/E7 full-length mRNA from high-risk HPV types.

CERVICAL CANCER SCREENING METHODS

A limited spectrum of 13-18 HPV types 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 and 82 and probably 26,53 and 66 are reported from various studies to be linked with cervical cancer and its precursors (3,5).

The Papanicolaou (Pap) test has been the basis of the cervical cancer prevention for 50 years and where applied in well-designed programs produced an impressive reduction in mortality. Unfortunately the success of Pap cytology is tarnished by a general lack of quality screening services in resource-poor regions, where the incidence of cervical cancer continues unabated or is increasing. Even in economically advanced nations no cytology tests come close to the 95-100% clinical sensitivity needed to allow a truly effective program (18).

Programs based only on citology screening have been effective but have limitations with mostly sampling problems: reproductibility is poor, interpretation of results is subjective and there is a high probability of misclassification. Most cases of cervical cancer occur because of a false-negative result of a Pap test (15-45% in detecting cancer precursors) and false-negative diagnoses have important medical, financial and legal implications (19).

Liquid-based cytology (LBC) recently developed, allows an automated preparation of thin-layer slides, and an automated computer-assisted lecture of the smears improved. LBC has a greater sensitivity, about 10% more than conventional cytology. The positive predictive value is increased, indicating improved accuracy in the diagnosis of high- grade cytological abnormalities. The technique involves transferring all the material collected on the sampling device into a preservative fluid creating a cell suspension. The cells remain well preserved for several weeks at room temperature (20). A small randomized aliquot of epithelial cells, which contains a proportional representation of all the cells removed from the cervix, is deposited in a thin layer on a glass side. These preparations result in fewer unsatisfactory test results since the cells are well preserved and clearly visualized. Cytological evaluation and interpretation is facilitated by the thin layer of evenly distributed cells (21). The residual cell suspension can be used for additional investigations such as reflex HPV testing and investigations for sexually transmitted infections such as Chlamydia and Gonorrhea. Improved distinction between low- and high-grade lesions may be achieved on morphology alone using liquid-based cytology and thus overtreatment of lesions that would regress spontaneously could be avoided.

HPV TESTING BY HYBRID CAPTURE AND POLYMERASE CHAIN REACTION ASSAYS

Since HR-HPV has been recognized as the central causal agent in cervical cancer, HPV testing has been proposed for years as a potential adjunctive screening tool, based on the detection of the viral DNA. The clinical negative predictive value of a highly accurate and well-validated HPV DNA test can reach 99.95% or better in a

screening population of women over age 30 years (22). Two main reproducible and sensitive techniques are accepted and recommended: liquid-based hybridization (Hybrid Capture 2®, Digene) and PCR-based assays, both largely used in the literature with possible automation in a large scale. HC2 can detect one or more of 13 HR-HPV (coverage of 95% of HR-HPV), at a level of 1pg/ml (5,000 genomes per test well), showing a high sensitivity >90% to detect HSIL lesions, close to the sensitivity of PCR. In 2003 the FDA only approved HC2® for primary screening used with a Pap test to screen women over 30 years for the presence of HR-HPV infection.

PCR is a selective target amplification assay capable of exponential and reproducible increase in the HPV sequences present in biological specimens. The most common PCR techniques use various consensus primers in the L1 region to detect a large spectrum of HPV with possible genotyping, based on the MY09/11 primers (the Roche tests based on PGMY09/11 : Amplicor® detects one or more of 13 HR-HPV types and Linear Array® is used for genotyping), GP5+/6+ primers (future Hybrid Capture 4 for genotyping) and SPF10 primers (InnoLipa®, Innogenetics, also to genotype) (23). Sensitivity of HPV testing (88-98%) is superior to that of cytology (51-86%), specificity of HPV testing (83-94%) is lower than of cytology (92-99%) and the sensitivity and negative predictive value of combined testing is near 100%. So women negative on both tests are at very low risk for CIN2/3 or cancer and may receive a high level of reassurance (24). Using HPV DNA plus cytology are more effective in reducing cancer incidence, as well as being more cost effective than conventional cytology. Thus, less frequent screening with more sensitive tests is likely to provide a reasonable balance between benefits and costs. Furthermore, HPV DNA testing, in particular PCR, can be performed on self-collected samples.

For ASCUS smears, HPV DNA testing predicts abnormalities sooner, with greater sensitivity and resulted in around 50% requiring referral to colposcopy, as compared to two thirds by repeat Pap (25).

Following treatment with cryosurgery, laser ablation or LEEP (loop electrosurgical excision procedure) for HSIL up to 10% may have residual disease. In a recently meta-analysis of 11 studies evaluating HR-HPV DNA testing and monitoring of women after treatment of CIN 3, the negative predictive value for residual disease was 98%, resection margins 91%, cytology 93% with combined HPV and Pap 99% (26).

Persistence of HPV infection is generally defined as 2 consecutive HR-HPV DNA tests positive in 1 year and screening should focus only on women with persistent HR-HPV infection, either in cytological normal and abnormal smear.

The best cutoff age for HPV testing continues to be debated but is felt to be in the range of 25-35 years. However, even with this age stratification there is a need for additional improvement in the specificity of HPV tests.

Since HPV DNA testing was proven useful for primary cervical cancer screening, the challenge becomes to manage large numbers of women with normal smears and transient HR-HPV infections (80% of infected women have transient infection). For women with normal smears and positive HR-HPV, the aim would be to offer the best cost-effective test including only HR-HPV types that are most likely to progress to cancer, and new studies with genotyping and follow-up of patients in terms of clearance, persistence of the infection, with or without lesions are needed. Guidelines from ACS and adopted by the FDA restricted screening to women aged 30 years and older, who are the most at risk for HSIL

development and no more frequently than every 3 years (27).

Another challenge to improve the low specificity and positive predictive value (PPV) of HPV DNA test is to study new viral markers like viral load (with real-time PCR), detection of expression of E6/E7 oncogenes (essential for the lesion development, HPV PreTect Proofer®, NorChip, Norway- also used for HPV mRNA expression), detection of variants of HPV16, integration of oncogenic viruses, analysis of ploidy, diffuse p16 immunohistochemical staining patterns (which can be found in HR-HPV-containing high-grade CIN lesions and cervical carcinomas). All of these new promising technologies in HPV diagnostics are adjunct to cytology (28).

In low-resource settings, the latest proposition is to start the primary screening by the most sensitive and automated test which is HPV testing and in a second time to use the best specificity of cytology for diagnosis and triage. Women with abnormal smears would be immediately recalled for colposcopy.

PRESENT RECOMMENDATIONS FOR PRIMARY SCREENING

At present, American agencies are the only ones to propose the use of combined cytology and HPV testing in primary screening, on the basis of recommendations of grade B (fig. 4).

In 2003, FDA approved the use of HC2 for primary screening with HPV testing combined with cytology for women aged 30 and

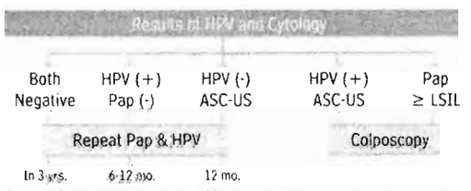


Fig. 4. NCI-ASCCP Interim Guidance for HPV DNA as an adjunct to cytology (38)

above. Other European agencies generally state that further investigation is needed or that insufficient evidence is available to support the use of HPV testing in a primary screening setting (29). Conventional cytology and liquid-based cytology are both valuable for screening.

For screening initiation, both the ACG and ACS American guidelines agree that cytological screening should be initiated 3 years after the onset of sexual activity, but no later than 21 years. In France is recommended to start cytological screening at 25 years of age and EUROGIN recommends 8 years after the first intercourse (30). For HPV testing, American societies recommend not to start before the age of 30 years. Cuzick group proposed a new algoritm to use of HPV alone as primary test for women >25 years, 25 years being certainly more realistic, if we ever consider the young age at first sexual intercourse (31). For the first screening cycles, the majority agrees that an annual cytological screening is recommended, but expensive (screening interval can be expanded to every 2 years when using LBC). After age 30 and at least 3 years with technically satisfactory negative cytological results, women may switch to testing every 2-3 years using either conventional cytology or LBC in case of cytology alone, and no more frequently than 3 years if combined cytology and HPV testing is used (27,30). At least, women >30 years with a negative cytology result with positive HR-HPV DNA test results should have both tests repeated every 6-12 months. Those with persistent HR-HPV (on repeat testing) should undergo colposcopy regardless of the cytological result. Women older than 65 or 70 years who are not at risk may safely stop screening (32). The ACS guidelines recommend that they have had 3 or more documented, technically satisfactory normal cytology (and negative HPV testing) results and have no abnormal

results within the past 10 years. In contrast, the ACOG states that evidence is inconclusive to establish an upper age limit for cervical cancer screening.

Recently, Guglielmo Ronco from the Centre for Cancer Prevention in Turin, Italy, published the results of a study aimed aimed to compare conventional screening (standard cytology) with an experimental strategy (liquid-based cytology and testing for high-risk HPV types) in women aged 25-34 years with referral to colposcopy with ASCUS+ cytology, and investigate the effect of different criteria of referral to define the best methods of HPV screening (33). According to the current authors, combined testing with conventional cytology and HPV has higher cross-sectional sensitivity than conventional cytology alone but lower specificity for detecting cervical intraepithelial neoplasia, but few studies have evaluated the accuracy of liquid-based cytology. "HPV testing alone with cytology triage could be a feasible alternative to conventional cytology for screening women younger than 35 years," the authors write. "Follow-up will provide data on possible overdiagnosis and on the feasibility of extended intervals."

HPV testing in the manage-ment of women with ASCUS

We present the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines for the management of HPV-positive ASC-US (34):

- DNA testing for high-risk types of HPV should be performed using a sensitive molecular test, and all women who are HPV DNA positive should de referred for colposcopic evaluation
- Women with ASC-US who are high-risk HPV DNA negative can be followed-up with repeat cytology at 12 months
- Acceptable management options for women who are positive for high-risk types of HPV, but who do not have biopsy-confirmed CIN, include follow-up with repeat cytology at 6 and 12 months with referral back to colposcopy if a result of =ASC-US is obtained, or HPV DNA testing at 12 months with referral back to colposcopy of all HPV DNA-positive women
- Women with HPV-positive ASC-US who are referred to colposcopy and found to have biopsy-confirmed CIN should be managed according to the appropriate ASCCP or ACOG guidelines for the management of histological abnormalities
- Because of the potential for over-treatment, diagnostic excisional procedures such as loop electrosurgical excision should not be routinely used to treat women with HPV-positive ASC in the absence of biopsy-confirmed CIN

HPV testing in the management of ASC-H

Approximately 5-10% of atypical squamous cells interpretations are found to have cells that are of concern for a possible high-grade lesion but which are not conclusively high grade. ASC-H was defined as subcategory by the Bethesda 2001 Workshop, reported in 0,27-0,6% of all Pap results (35). The increased risk of CIN2/3, and the high rate of detection of HPV diminished the value of HPV testing as a triage test and resulted in the ASCCP and ACOG recommendations that ASC-H should be managed by immediate colposcopy (34,38).

HPV testing in the management of LSIL

Over 80% of premenopausal women with a cytological interpretation of LSIL test positive for high-risk HPV, and many remainder have low-risk HPV types (36). Therefore, the cytological changes of koilocytic atypia and mild dysplasia quite accurately identify women with usually transient HPV infections. Multiple evaluations of HPV in LSIL cytology have shown rates of high-risk HPV similar to the 83% detection in ALTS (37). As a result, HPV testing is not included as a triage option in any of the

US guidelines for the management of premenopausal women with LSIL despite the high sensitivity of HPV testing for CIN2/3+.

Because HPV triage of postmenopausal women with LSIL identifies many women who are not at risk for CIN2/3+ and therefore do not need colposcopy, the ASCCP guidelines provide the option of using HPV testing in the management of postmenopausal women with LSIL (38). If colposcopy is not selected in the initial management of postmenopausal women witj LSIL, two alternative ASCCP management options are given for women with adequate previous screening histories and no previous history of CIN. These include either an HPV test in 12 months or repeat cytology at 6 and 12 months, with referral to colposcopy at a threshold of =ASC-US or a positive HPV test.

HPV testing in the postcolposcopy management of women with ASC-US, ASC-H or LSIL

ASCCP and ACOG both recommend that women referred for the evaluation of HPV-positive ASC-US, ASC-H or LSIL and either found to be normal at initial colposcopy or to have CIN1 that is managed expectantly should have either repeat cytology at 6 and 12 months with referral to colposcopy if either Pap is =ASC-US, or a single HPV test at 12 months with referral to colposcopy if the HPV test is positive (34,38).

PREVENTION OF CERVICAL CANCER: HPV PROPHYLACTIC VACCINES

The role of the immune response in limiting cervical cancer development is unproven, but is supported indirectly by the higher incidence of HPV infection, CIN and disease recurrence after treatment in immunocompromised patients. HPV infection and cervical neoplasia are associated with impaired cell-mediated immunity, not disorders of humoral immunity, which implies that cellular immune effectors are more important than antibodies in these diseases. Further evidence of immunity against HPV disease derives from established and experimental treatments for HPV lesions that appear to work by modifying local immune response.

HPV infection is limited to the epithelium; the viral lifecycle depends on infection of basal cells that normally differentiate into mature squamous cells as they progress towards the epithelial surface. It is possible that antibodies against L1 and L2 could be virus neutralizing, and prevent or attenuate infection. Once HPV infects, early viral proteins are expressed within lower epithelial layers and viral replication occurs. As infected cells reach the surface, the L1 and L2 proteins are produced and allow shedding of mature virions with exfoliated cells. During infection, HPV DNA is generally found in the cytoplasm. However, the majority of cervical tumours show integration of high-risk (HR) HPV DNA into the host genome, with loss of virion production (L1 and L2 are not expressed). Integration commonly disrupts the HPV virus in the E2 open reading frame; loss of E2 increases expression of E6 and E7, conveying a selective growth advantage to these cells. The net effect of integration is the transformation of infected cells into a malignant phenotype. The constant presence of E6 and E7 in cervical cancers renders them tumour-specific antigens, and raises the possibility that vaccination against E6 and E7 HPV types could produce a therapeutic immune response.

A rational approach to the stimulation of anti-HPV immunity requires knowledge of what immune response, if any, occurs in natural HPV infection. HPV causes no viraemia or systemic manifestations, is not cytolytic and does not activate the inflammatory response. Such chronic infection is more likely to result in immunological tolerance than in T-cell activation. The ability

of HPV to persist is consistent with the concept of the virus having low immunogenicity. However, there is almost certainly a role for the immune system in limiting and eradicating HPV infection, and it is this immunity which vaccination seeks to induce or augment.

Principles of HPV Vaccination

Two types of HPV vaccine are under development: (1) prophylactic vaccines to prevent HPV infection and associated lesions, and (2) therapeutic vaccines to induce regression or remission of established precancer lesions or cervical cancer.

Current prophylactic HPV vaccines are based on purified virus-like particles (VLPs), i.e. the viral capsid, without the viral DNA, composed of the main envelope protein L1 of the oncogenic HPV types. VLPs are indistinguishable from the complete virions under electron microscope. At present, two pharmaceutical companies, GlaxoSmithKline (GSK) and Merck and Co. are actively developing prophylactic vaccines. VLPs are produced in baculovirus-infected insect cells (Cervarix®, GSK) or yeast cells (Gardasil®, Merck). They are neither infectious or oncogenic. They induce a high titer of specific neutralizing antibodies, which protect the cervix by transudating into the cervical mucus. The antibodies bind to the viral capsids and thereby prevent the host cell infection. Vaccination with VLPs of nonhuman papillomavirus types with mucosal tropism confers type-specific protection, but no regression of the existing lesions. This suggests that propylactic vaccination will not act on clinically established lesions.

According to the three randomised trials of candidate HPV vaccines published so far, HPV vaccination can prevent not only precancer lesions associated with these viral types but also both persistent and incident infection, with almost total efficacy. Vaccination prevents clinical onset and also eliminates the virus from the genital tract, thus avoiding infection of new partners. In the three studies, vaccination was most effective in preventing the aquisition and persistence of the relevant HPV types and CIN related types.

CONCLUSIONS

Cervical cancer is one of the few avoidable human cancers. Its prevention is currently based on early diagnosis and treatment of benign and precancer lesions. This approach, form screening to effective prevention, is unique to cervical cancer.

The fact that cervical cancer is caused by a viral infection raises the possibility of preventing the disease by vaccination against this known etiological agent. Campaigns against sexually transmitted diseases had a limited impact on the incidence of HPV infection, particularly those due to high-risk types.

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P. Globocan 2002 - Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. In: *IARC Cancer Base No 5, version 2.0.* Lyon: IARC Press, 2004.
2. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
4. Orth G, Jablonska S, Breitburd F et al. The human papillomaviruses. *Bull Cancer* 1978; 65: 151-164.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.

6. Zur Hausen H. Disrupted dichotomous intracellular control of human papillomavirus infection in cancer of the cervix. *Lancet* 1994; 343: 955-957.
7. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene* 2001; 20: 7874-7887.
8. Munger K, Basile JR, Duensing S et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene* 2001; 20: 7888-7898.
9. Duensing S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 2004; 109: 157-162.
10. *** IARC Working Group. *Human Papillomavirus. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenics Risks to Humans*. vol 64. International Agency for Research on Cancer, 1995.
11. Schiffman M, Kruger-Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Instit Monogr* 2003; 31: 14-19.
12. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human papillomavirus genotype distribution in low grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157-1164.
13. Clifford GM, Smith JS. Comparison of HPV type distribution in high grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89: 101-105.
14. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072-1079.
15. Schlecht NF, Kulaga S et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intracpithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286: 3106- 3114.
16. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, The ALTS Group. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in wome with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1066-1071.
17. Monsonego J. Papillomavirus et cancer du col de l?utérus. *Médecine/Sciences* 1996; 12: 733-744.
18. Kulasingham SL, Hughes JP, Kiviat NB et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288: 1749-1757.
19. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 89-96.
20. Laverty CR, Farnsworth A et al. The importance of cell sample in cervical cytology: a controlled trial of a new sampling device. *Med J Austr* 1989; 150: 432-436.
21. Austin RM, Ramzy I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. *Acta Cytol* 1998; 42: 178-184.
22. Petry K-U, Menton S, Menton M et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8468 patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 1570-1577.
23. Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 959-968.
24. Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the uterine cervix. *BMC Womens Health* 2004; 4 (suppl 1): S13.
25. Solomon D, Schiffman M, ALTS Study Group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 293-299.
26. Costa S, Simone PD, Venturoli S et al. Factors predicting Human papillomavirus (HPV) clearance in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesions treated by conization. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 358-365.
27. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 31-44.
28. Doorbar J, Cubie H. Molecular basis for advances in cervical screening. *Mol Diagn* 2005; 9: 129-142.

29. Sceurer ME, Tortolero-Luna G. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 727-746.
30. Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004; 108: 329-333.
31. Cuzick J. Role of HPV testing in clinical practice. *Virus Res* 2002; 89: 263-269.
32. *** ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 905-918.
33. Ronco G et al. HPV screening alone may suffice for cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2006; 7: 547-555.
34. *** ACOG Practice Bulletin. Management of abnormal cervical cytology and histology. Clinical management guidelines for the Obstetrician and Gynecologist, vol 66, 2005.
35. Cox JT. Management of women with cervical cytology interpreted as ASC-US or ASC-H. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 160-170.
36. *** ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomised trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1393-1400.
37. Wright TC, Lorincz AT, Ferris DG et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Pap smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 962-966.
38. Wright TC, Cox JT et al. ASCCP - Sponsored Consensus Conference: 2001. Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-2129.
39. Munoz N, Bosch FX et al. Against which human papillomavirus type shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.

NOUTĂŢI

LUCRUL ÎN SCHIMBURI DE ZI/NOAPTE ŞI RISCUL DE CANCER MAMAR

Ipoteza asocierii cauzale între cancerul mamar şi ruperea ritmului circadian a fost evaluată într-un studiu efectuat în Long Island, SUA. Lotul de studiu a inclus 576 femei cu cancer mamar, diagnosticate în perioada august 1996-iunie 1997 şi un lot martor de 585 femei, cu vârsta sub 75 ani, locuind de 15 ani în Long Island, New York. Rata de participare a fost de 87% şi, respectiv, de 83%. Interviul cu fiecare persoană a arătat un istoric de expunere la lucrul în schimburi de zi/noapte (în ultimii 15 ani) şi acasă (în ultimii 5 ani). S-au calculat odds ratio şi intervalele de încredere IC 95%, folosindu-se regresia logistică multivariată. S-a constatat că apariţia cancerului mamar nu a fost asociată cu lucrul în schimburi (OR=1,04; IC 95% =0,79; 1,38) sau schimb de noapte (OR=1,08; IC 95%=0,81; 1,44). Muncitoarele în schimburi de noapte au prezentat un risc mai scăzut decât femeile care nu au lucrat niciodată în schimburi (OR=0,55; IC 95%=0,32; 0,94). Femeile care au aprins lumina în timpul orelor de somn (de 2 ori pe săptămână sau de 2 ori pe noapte) au prezentat un risc mai crescut de a dezvolta cancer mamar (OR=1,65; IC 95%=1,02; 2,69). Autorii prezintă şi faptul că alte studii sugerează asocieri pozitive între expunerea la lumină, pe timpul nopţii şi riscul de cancer mamar. Cu toate acestea, autorii afirmă că lucrul în schimburi de noapte, total sau parţial, nu reprezintă un factor de risc important. Astfel, studiul furnizează informaţii mixte privind ipoteza asocierii cauzale între lucrul în schimburi ca factor de risc şi apariţia cancerului mamar (O'Leary ES, Schoenfeld ER, Stevens RG et al. Shift work, light and night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am J Epidemiol* 2006, 164 (4): 358-366).

Alina Manole

ADENOCARCINOMUL COLULUI UTERIN - FACTORI DE RISC

B.I. Ştefănescu
Spitalul Clinic "Dr. I. Cantacuzino" Bucureşti
Clinica Obstetrică-Ginecologie

ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX - RISK FACTORS (Abstract): Adenocarcinoma is the second most common malignancy of the uterine cervix following squamous cell carcinoma. The incidence of adenocarcinomas has been increasing, both in absolute numbers and in proportion to squamous carcinomas. It currently constitutes 10-20% of invasive cervical cancers. Because of the relative infrequency of this malignancy, little is known about its risk factors. It is not very clear whether risk factors identified in scuamous cell carcinoma of the cervix are shared by cervical adenocarcinoma as well. While infection with the human papillomavirus appears to be the most important cause of both histologic types of cervical cancer, there has been found differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma regarding the importance of other risk factors such as reproductive history and smoking. **Key words**: CERVIX CANCER, CERVICAL ADENOCARCINOMA, RISK FACTORS.

Adenocarcinomul colului uterin este a doua formă histologică a cancerului cervical (1,2), reprezentând aproximativ 10-20% dintre cancerele cervicale invazive (3).

Introducerea în a 2-a jumătate a secolului trecut, de către Dr. George Papanicolaou, şi utilizarea tot mai frecventă a screening-ului citologic a permis detectarea precoce a leziunilor maligne cervicale şi astfel, reducerea incidenţei şi a mortalităţii cancerului cervical invaziv (4).

Datorită faptului că majoritatea cancerelor cervicale sunt carcinoame cu celule scuamoase, scăderea incidenţei şi a mortalităţii poate fi atribuită succesului programelor de screening în depistarea formelor preinvazive ale acestui tip histologic (4).

Scăderea incidenţei s-a înregistrat însă doar pentru carcinomul scuamos al colului uterin (5). O serie de studii raportează însă incidenţe în creştere pentru forma mai rară a cancerului cervical - adenocarcinomul (6). Incidenţa adenocarcinoamelor cervicale a crescut atât în valori absolute cât şi raportat la carcinoamele scuamoase (3,5).

Actualmente, se estimează că aproximativ un sfert din cancerele cervicale înregistrate în ţările din vestul Europei sunt adenocarcinoame (7). Bray et al. remarcă creşterea incidenţei adenocarcinomului cervical cu cel puţin 2% anual în Finlanda, Marea Britanie, Slovacia şi Slovenia (7).

Creşterea incidenţei adenocarcinomului cervical a fost mai evidentă la femeile tinere, cu vârsta sub 35 de ani şi a fost pusă pe seama, pe de o parte, a utilizării pe scară tot mai largă a contraceptivelor orale, iar pe de altă parte, a creşterii prevalenţei infecţiei cu HPV (5,7,8,9).

FACTORI DE RISC

Nu există nici un agent etiologic specific adenocarcinomului cervical. Raritatea relativă a acestei neoplazii limitează încercările de a defini factorii de risc.

O metaanaliză recentă a 6 studii caz-control a relevat faptul că adenocarcinomul cervical şi carcinomul scuamos al colului

uterin prezintă o serie de factori de risc comuni precum : infecţia HPV, numărul partenerilor sexuali, debutul precoce al vieţii sexuale, paritatea, utilizarea contraceptivelor orale (10).

Singura diferenţă semnificativă între cele două forme histologice ale cancerului cervical privind factorii de risc este relaţia cu fumatul ; deşi este documentat faptul că fumatul creşte riscul apariţiei carcinomului scuamos, relaţia acestuia cu adenocarcinomul cervical nu a fost demonstrată (11).

Deşi mulţi factori de risc par să fie comuni ambelor tipuri histologice ale cancerului cervical, a fost deasemenea sugerat faptul că adenocarcinomul cervical poate avea unele similitudini etiologice cu cancerul endometrial (12).

Studii recente au arătat însă diferenţe semnificative privind factorii de risc ai adenocarcinomului cervical pe de o parte şi cei ai adenocarcinomului endometrial pe de altă parte. Astfel, paritatea crescută şi utilizarea contraceptivelor orale scad riscul cancerului endometrial. Mai mult, nu este documentată asocierea cancerului endometrial cu comportamentul sexual şi nici cu infecţia HPV (10,11).

De asemenea, nici una din cele două forme histologice ale cancerului cervical nu pare a avea vreo legătură cu vârsta în momentul menarhăi sau menopauzei (11).

1. Comportamentul sexual

Majoritatea studiilor efectuate au relevat faptul că riscul de a dezvolta adenocarcinom cervical este mai mare la femeile cu parteneri sexuali multipli şi că acest risc creşte proporţional cu numărul partenerilor (10,11,12,13).

Debutul precoce al vieţii sexuale, deşi este în strânsă legătură cu numărul partenerilor sexuali, este în general considerat un factor de risc independent al carcinomului scuamos (14).

Într-un studiu caz-control efectuat de Green et al., debutul precoce al vieţii sexuale a fost factor de risc şi pentru adenocarcinomul cervical, iar analiza comparativă privind riscul celor două forme histologice ale cancerului cervical nu a arătat diferenţe semnificative (11). Astfel, riscul de a dezvolta atât adenocarcinom cervical cât şi carcinom scuamos este de 2-3 ori mai mare la femeile la care debutul vieţii sexuale este la vârsta de 17 ani sau mai devreme comparativ cu cele la care activitatea sexuală este începută la vârsta de 20 de ani sau mai mult (11).

2. Factori ai reproducerii

Munoz et al., într-o analiză a 10 studii caz-control privind rolul paritătii şi al infecţiei HPV în apariţia cancerului cervical, au arătat că riscul de a dezvolta carcinom scuamos creşte odată cu numărul sarcinilor duse la termen (15). Această tendinţă însă nu a fost constatată şi pentru adenocarcinomul cervical deşi, riscul de a dezvolta această neoplazie a fost mai mare la femeile care au născut în comparaţie cu nuliparele (15).

În contrast, alte studii au relevat asocierea mai frecventă a adenocarcinomului cervical decât a carcinomului scuamos cu nuliparitatea (16).

Deşi unele studii au arătat că vârsta tânără la momentul primei naşteri este un factor de risc independent al carcinomului scuamos (12,15), Green et al. asociază acest factor de risc şi adenocarcinomului cervical. Astfel, femeile cu vârsta cuprinsă între 15 şi 19 ani în momentul primei naşteri au un risc de două ori mai mare de a dezvolta atât carcinom scuamos cât şi adenocarcinom cervical comparativ cu femeile la care prima naştere a survenit la 25 de ani sau mai mult (11). Aceeaşi autori nu remarcă diferenţe semnificative statistic privind factorii de risc legaţi de reproducere între cele două forme histologice ale cancerului cervical (11).

Contrar, metaanaliza publicată de Berrington et al. nu evidenţiază vreo asociere între adenocarcinom sau carcinomul

scuamos cervical şi vârsta pacientei la momentul primei naşteri (10).

Nu există vreo asociere semnificativă între riscul de a dezvolta adenocarcinom cervical şi intervalul de timp scurs de la ultima naştere sau numărul de sarcini pierdute (11).

3. Contraceptivele orale

O serie de studii epidemiologice şi-au îndreptat atenţia asupra relaţiei dintre utilizarea contraceptivelor orale şi riscul cancerului cervical. Cu toate acestea, rezultatele furnizate de multe dintre ele sunt dificil de interpretat datorită prezenţei şi a altor factori de risc ai acestei neoplazii precum infecţia HPV sau comportamentul sexual.

Numeroase studii au arătat creşterea ponderii adenocarcinomului cervical faţă de carcinomul scuamos începând din anii 1960, când contraceptivele orale au început să fie utilizate pe scară tot mai largă (5,17). Ţinând cont de faptul că dozele de estrogeni ale contraceptivelor orale din anii 1960 şi 1970 erau relativ mari şi dacă se presupune o relaţie cauzală, dependentă de doză, a acestora cu adenocarcinomul cervical, atunci, prin folosirea contraceptivelor actuale, microdozate, incidenţa acestei neoplazii ar trebui să scadă.

Mai mult, luând în considerare intervalul de timp scurs între momentul introducerii contraceptivelor orale şi primele raportări privind creşterea incidenţei acestei neoplazii, putem trage concluzia că este necesar un interval de timp de aproximativ 10 ani pentru dezvoltarea adenocarcinomului cervical. Acest interval de timp ar fi necesar progresiei leziunilor precursoare spre forme invazive (5).

Studii recente de cohortă şi caz-control au confirmat faptul că riscul de a dezvolta atât adenocarcinom cervical cât şi carcinom scuamos este în legătură directă cu durata utilizării contraceptivelor orale (5,13,18,19).

Riscul de a dezvolta cancer cervical este mai mare la femeile ce utilizează sau au folosit recent contraceptive orale şi scade progresiv în timp de la ultima administrare (11).

Într-un studiu efectuat de Madeleine et al., riscul de a dezvolta adenocarcinom cervical a fost de 2 ori mai mare în rândul pacientelor consumatoare de contraceptive orale. Mai mult, acest risc a crescut cu durata utilizării. Astfel, consumul de contraceptive orale pentru o perioadă de cel puţin 12 ani expune unui risc de 5 ori mai mare de a dezvolta adenocarcinom cervical (13).

4. Infecţia HPV

Rolul infecţiei HPV în patogenia adenocarcinomului cervical nu este bine clarificată deşi această asociere a fost citată în numeroase studii.

Deşi studii mai vechi sugerau că ţinta specifică a infecţiei HPV o constituie celulele epiteliului scuamos cervical, studii recente au demonstrat prezenţa HPV şi la nivelul epiteliului glandular endocervical (5,20). Aceste constatări, împreună cu procentul ridicat al adenocarcinoamelor ce asociază leziuni intraepiteliale cervicale – aproximativ 40% din cazuri (8), susţin ipoteza etiologiei comune a celor două forme histologice a cancerului cervical.

Infecţia persistentă cu HPV serotip oncogen reprezintă o condiţie necesară apariţiei cancerului cervical, indiferent de forma histologică a acestuia (21,22). Creşterea globală a incidenţei adenocarcinomului cervical sugerează, din acest punct de vedere, o creştere a numărului femeilor purtătoare de HPV serotip oncogen.

Prevalenţa globală a infecţiei HPV de risc înalt este mai mică la pacientele cu adenocarcinom cervical comparativ cu cele la care forma histologică a cancerului cervical este carcinomul scuamos (23). Această constatare poate indica existenţa unui subset de paciente care dezvoltă neoplazia prin mecanisme diferite de cele ale infecţiei HPV (7).

Studii recente estimează că proporţia pacientelor cu adenocarcinom cervical ce

asociază infecţia cu HPV de risc înalt se apropie de 100% (7).

În aproximativ 80% din cazurile cu adenocarcinoame cervicale şi carcinoame adenoscuamoase la care infecţia HPV a fost prezentă, serotipurile identificate au fost 16, 18 şi 31. Alte subtipuri ale HPV identificate mai rar sunt HPV 35, 45, 52 (24).

Adenocarcinomul cervical este asociat mai frecvent cu HPV 18 spre deosebire de carcinomul scuamos care asociază mai frecvent infecţia cu HPV 16 (12,25,26). Explicaţia acestei specificităţi rămâne neclară.

Într-un studiu caz-control efectuat de Chew et al., infecţia cu HPV 16 a fost prezentă la 24% dintre pacientele cu adenocarcinom cervical, faţă de doar 10% în lotul de control (8). Conform aceluiaşi studiu, probabilitatea depistării infecţiei cu HPV 16 la pacientele cu adenocarcinom este de 2,7 ori mai mare comparativ cu populaţia generală (8).

Într-un alt studiu efectuat de Bulk et al., din cele 70 de paciente cu adenocarcinom cervical şi infecţie HPV unică sau cu serotipuri multiple, la 57,1% din cazuri a fost identificat HPV 18, la 35,7% din cazuri HPV 16 şi respectiv la 11,4% din cazuri serotipul HPV 45 (25).

5. Fumatul

Fumatul reprezintă un important factor de risc asociat carcinomului scuamos cervical. Nici un studiu publicat în literatură însă, nu sugerează vreo asociere între fumat şi adenocarcinomul cervical.

6. Obezitatea

Obezitatea, exprimată prin indicele de masă corporeală (BMI), a fost asociată adenocarcinomului cervical de către Brinton et al. în anul 1987, în urma unui studiu efectuat pe un lot de 40 de paciente cu adenocarcinom cervical şi 418 paciente cu carcinom scuamos al colului uterin (27).

Un an mai târziu, un studiu italian caz-control efectuat pe 39 de paciente cu adenocarcinom cervical a evidenţiat un risc semnificativ crescut al acestei neoplazii în rândul femeilor cu BMI > 30 kg/m^2 (28).

Un studiu caz-control efectuat în Statele Unite pe un lot de 195 de paciente cu adenocarcinom cervical a evidenţiat un risc semnificativ crescut de a dezvolta această neoplazie la femeile care au câştigat mai mult de 10 kg în greutate după vârsta de 18 ani (29). Acelaşi studiu confirmă asocierea adenocarcinomului cervical cu BMI crescut (29).

Mai mult, unele studii raportează BMI mai mari la pacientele diagnosticate cu adenocarcinom cervical comparativ cu cele diagnosticate cu carcinom scuamos (30).

Într-un studiu recent efectuat de Lacey Jr et al. pe un lot de 124 de paciente cu adenocarcinom cervical şi respectiv 139 de paciente cu carcinom scuamos, obezitatea a fost asociată cu ambele tipuri histologice (30). Această asociere a fost însă mult mai semnificativă în cazul adenocarcinomului. Posibilă explicaţie ar putea fi receptivitatea diferită a epiteliului cilindric endocervical la hormonii estrogeni comparativ cu cea a epiteliului scuamos exocervical.

Conform aceluiaşi studiu, riscul de a dezvolta adenocarcinom cervical este de aproximativ 2 ori mai mare la femeile obeze (BMI > 30 kg/m^2) comparativ cu femeile normoponderale (30).

7. Alţi factori de risc

O serie de studii publicate în literatură au evidenţiat posibilitatea dezvoltării adenocarcinomului cervical pe bonturile restante histerectomiei subtotale (31,32).

Korhonen afirmă că adenocarcinomul cervical este de 4 ori mai frecvent pe colurile restante decât carcinomul scuamos (33).

Într-un studiu efectuat de Leminen et al., 4,7% din pacientele cu adenocarcinom cervical au dezvoltat boala pe col restant după histerectomie subtotală pentru afecţiuni benigne (32).

Alţi factori de risc, precum diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială, nu au fost confirmaţi (31).

Într-un studiu efectuat de Attanoos et al. pe 55 de paciente cu adenocarcinom cervical, doar 3 paciente au fost hipertensive iar diabetul zaharat nu a fost menţionat la nici o pacientă (31).

CONCLUZII

Cei mai importanţi factori de risc ai adenocarcinomului cervical sunt legaţi de infecţia HPV şi consumul de contraceptive orale.

Documentarea şi a altor condiţii favorizante, precum numărul partenerilor sexuali sau debutul precoce al vieţii sexuale, au permis emiterea ipotezei conform căreia, cele două forme histologice ale cancerului cervical ar recunoaşte factori de risc comuni. Singura diferenţă semnificativă o constituie relaţia lor cu fumatul. Studiile publicate în literatură până în prezent nu sugerează un risc crescut de a dezvolta adenocarcinom cervical în rândul femeilor fumătoare.

Contrar opiniilor mai vechi privind similitudinea etiologică între adenocarcinomul cervical şi cel endometrial, studiile recente au demonstrat diferenţe semnificative privind factorii de risc ai celor două neoplazii. Astfel, paritatea crescută şi consumul de contraceptive orale scad riscul cancerului endometrial. Mai mult, relaţia dintre adenocarcinomul endometrial şi infecţia HPV nu a fost demonstrată.

BIBLIOGRAFIE

1. Piura B, Dgani R, Yanai-Inbar I, Cohen Y, Glezerman M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 37 cases. *J Surg Oncol* 1996; 61: 249-255.
2. Pricop M. *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi: Ed. Polirom, 2000.
3. Brand E, Berek JS, Hacker NF. Controversies in the management of cervical adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71 (2): 261-269.
4. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey Jr JV, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004; 100: 1035-1044.
5. Yeh IT, Livolsi VA, Noumoff JS. Endocervical carcinoma. *Path Res Pract* 1991; 187: 129-144.
6. Young RH, Clement PB. Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 2002; 41: 185-207.
7. Bray F, Carstensen B, Moller H et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 european countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2191-2199.
8. Chew GK, Cruickshank ME, Rooney PH, Miller ID, Parkin DE, Murray GI. Human papillomavirus 16 infection in adenocarcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2005; 93: 1301-1304.
9. Kudo R. Cervical adenocarcinoma In: Sasano N editor. *Current Topics in Pathology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992, 81-108.
10. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 90: 1787-1791.
11. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2078-2086.
12. Altekruse SF, Lacey Jr JV, Brinton LA et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 657-663.
13. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 171-177.

14. Deacon J, Evans CD, Yule R et al. Sexual behavior and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83: 1565-1572.
15. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-1101.
16. Silcocks P, Thornton-Jones H, Murphy M. Squamous and adenocarcinoma of the uterine cervix: a comparison using routine data. *Br J Cancer* 1987; 55: 321-325.
17. Lacey Jr JV, Brinton LA, Abbas FM et al. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1079-1085.
18. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-1092.
19. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159-1167.
20. Quinn MA. Adenocarcinoma of the cervix. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 662-665.
21. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
22. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
23. Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvard C, Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 246-250.
24. Pirog EC, Kleter B, Olgac S et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000; 157: 1055-1062.
25. Bulk S, Berkhof J, Bulkmans NWJ et al. Preferential risk of HPV 16 for squamous cell carcinoma and of HPV 18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* 2006; 94: 171-175.
26. Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: E2.
27. Brinton LA, Tashima KT, Lehman HF et al. Epidemiology of cervical cancer by cell type. *Cancer Res* 1987; 47: 1706-1711.
28. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fasoli M, Cecchetti G. Risk factors for adenocarcinoma of the cervix: a case-control study. *Br J Cancer* 1988; 57: 201-204.
29. Ursin G, Pike MC, Preston-Martin S, d'Ablaing G, Peters RK. Sexual, reproductive, and other risk factors for adenocarcinoma of the cervix: results from a population-based case-control study (California, United States). *Cancer Causes Control* 1996; 7: 391-401.
30. Lacey Jr JV, Swanson CA, Brinton LA et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003; 98: 814-821.
31. Attanoos R, Nahar K, Bigrigg A, Roberts S, Newcombe RG, Ismail SM. Primary adenocarcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of prognostic variables in 55 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 179-186.
32. Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahlstrom T, Vesterinen E. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 65: 53-59.
33. Korhonen MO. Epidemiological differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1980; 10: 312-317.

TERMONECROZA METASTAZELOR HEPATICE NEREZECABILE DE ORIGINE COLORECTALA CU VAPORI DE APĂ SUB PRESIUNE. REZULTATE PRELIMINARE

E. Târcoveanu[1], F. Zugun Eloac[2], Cr. Lupaşcu[1], A. Vasilescu[1], R. Moldovanu[1], Oana Epure[1], Felicia Crumpei[1], Cristina Nicorici[1], D. Negru[3], H. Mehier[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu-Vl. Buţureanu"
Centrul de Cercetare în Chirurgie Generală Clasică şi Laparoscopică
3 Departamentul de Imagistică
Spitalul „Sf. Spiridon" Iaşi
2 Departamentul de Imunologie
4 CERMA Archamps

THERMONECROSIS IN NONRESECTABLE COLORECTAL HEPATIC MALIGNANT TUMORS. PRELIMINARY RESULTS (Abstract): **Material and method**: We report the 19 months followup results after thermonecrosis with steam water of nonresecable colorectal liver metastases. The studied group included 24 (18 men + 6 women) cases, aged 39-85 (mean age=61), that were subjected to thermonecrosis procedure between 2004-2006. Thermonecrosis was performed per primam (1 case with unresecable primary tumor), or either sincronous (8 cases) or at up to 53 months (15 cases) after primary tumor resection, and implied delivering of 6.7 - 87 kJoules to targeted lesions (for a median of 5 targets per patient liver). Concomitant with thermonecrosis, in 8 cases some metastatic lesions were also resected (for tumor mass reduction). Followup consisted in echographic, CT, clinical and laboratory evaluation each 1-2 month. **Results**: The thermonecrosis procedure was completed within 3 to 20 (median=10) minutes, and no perioperatory deaths or complication were recorded. After procedure, the treated lesions either shrinked or were stationary under imagistic explorations; increasing images marked the time to tumor progression. Tumor progression was recorded in 12 cases, time to tumor progression ranging from 1 to 14 (median =5) months; the follow up time for the remaining 12 cases ranging 3 – 18 (median = 8) months. Nine cases died at 6-15 (median = 9) months after thermonecrosis; for the remaining 15 cases the followup time ranged 4-19 (median =10) months. One year survival was 61%; median survival (50%) time was 9 months. **Conclusions**: Thermonecrosis with steam water of unresecable colorectal liver metastases associate low invasivity, good compliance, and time interval for tumor progression and survival comparable or better than other thermonecrosis techniques, representing a promishing paleative therapy in secondary liver cancer. **Key words**: COLORECTAL CANCER, LIVER METASTASIS, THERMONECROSIS

Hepatectomia rămâne „gold standard" în tratamentul tumorilor hepatice maligne secundare de origine colorectală rezecabile. Rezecţia hepatică, posibilă în doar 25% din cazuri, este astăzi singura metodă ce poate prelungi semnificativ supravieţuirea acestor bolnavi. Multiple situaţii contraindică rezecţia la un număr important de bolnavi

prezentaţi tardiv, în stadii avansate de boală, fapt ce limita tratamentul doar la chimioterapie sistemică paleativă (1).

În ultimele decade s-au dezvoltat tehnici *in situ* şi regionale care utilizează o serie de agenţi ce distrug tumora lăsând ţesutul necrozat pe loc. Se folosesc agenţi chimici (alcool sau acid acetic), termici - căldură (radiofrecvenţă, microunde, laser) sau temperaturi negative (crioterapie), precum şi combinaţii de chimioterapice cu diverşi agenţi (chemoembolizare - asocierea chimioterapiei cu ischemia locală sau terapia fotodinamică - asocierea citostaticelor activate local de radiaţii ultraviolete) (2).

Pentru a produce necroză tumorală completă este necesară o temperatură de peste 60°C în întreaga leziune pentru cel puţin 30 secunde (2). Cea mai folosită metodă de termonecroză este radiofrecvenţa (3).

O alternativă la radiofrecvenţă o constituie termonecroza cu vapori de apă sub presiune, metodă promovată de CERMA (Franţa). Termonecroza cu vapori de apă sub presiune (TVA) produce o temperatură locală între 80 şi 95°C. Aparatul creat de CERMA este un dispozitiv medical de termoablaţie (definit conform Legii 93/42 a Comunităţii Economice Europene), format din două părţi distincte:

1. *unitatea centrală* - o pompă ce permite eliberarea produsului activ, apa distilată sterilă sub formă de impulsuri, o unitate de control care cuprinde unitatea de comandă electronică şi unitatea de injectare a apei;

2. *un sistem care transmite produsul activ* în centrul tumorii, alcătuit dintr-o unitate de transport a apei şi o unitate de încălzire. Acele se sterilizează şi pot fi utilizate de mai multe ori.

Dispozitivul funcţionează cu aer comprimat şi permite aportul în zona de tratat a unor microvolume de apă (0,08 ml) în stare de vapori, sub forma unui impuls la fiecare 2 secunde. Cu cât volumul de apă injectat este mai mare, cu atât zona de necroză este mai mare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am efectuat un studiu prospectiv privind eficienţa termonecrozei prin vapori de apă sub presiune asupra tumorilor hepatice secundare colorectale nerezecabile, metodă folosită pentru prima dată de echipa noastră. Studiul a fost avizat de Ministerul Sănătăţii, de Comisia de Etică a U.M.F. „Gr.T. Popa" Iaşi şi de Comisia de Etică a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi. Bolnavii au fost informaţi clar asupra studiului clinic şi au semnat consimţământul informat. Selecţia bolnavilor s-a efectuat în echipă multidisciplinară.

Criteriile de includere in studiu au fost: - metastaze hepatice unice sau multiple nerezecabile, pornite de la un cancer colorectal rezecat chirurgical, fără ascită sau metastaze în alte organe; - stare generală de sănătate satisfăcătoare care să permită anestezia generală şi o intervenţie clasică sau laparoscopică.

Indicaţiile TVA au fost mai largi decât pentru radiofrecvenţă: tumori hepatice multiple (sub 8 tumori), cu dimensiuni între 0,5 şi 10 cm, volum tumoral sub 60% din volumul hepatic.

Contraindicaţiile (criteriile de excludere) metodei au fost reprezentate de numărul mare de metastaze care interesează aproape în totalitate ficatul, ascită, insuficienţă hepatică şi renală severă, metastaze în alte organe, pacienţi care nu pot fi urmăriţi pe o perioadă lungă datorită contextului social sau duratei scurte de supravieţuire. La începutul studiului am inclus un singur caz cu tumoră malignă de rect nerezecabilă, la care s-a practicat un anus iliac stâng, la o bolnavă tânără, fără răspuns la chimioterapie, al cărei interval de supravieţuire posttermonecroză a fost de 7 luni.

Bilanţul preoperator a cuprins evaluarea imagistică a metastazelor hepatice prin ecografie abdominală, examen CT, în unele cazuri IRM şi scintigrafie, teste biologice privind funcţia organelor vitale şi, în special, funcţia hepatică, markeri tumorali. Funcţia hepatică a fost evaluată prin determinarea nivelului seric al transaminazelor, bilirubinei, fosfatazei alcaline, albuminei, proteinelor totale, colesterolului, electroforeză, probe de coagulare. Determinarea antigenului carcinoembrionar (ACE) a fost utilă în orientarea diagnosticului şi, mai ales, în monitorizarea postoperatorie pentru depistarea precoce a unei eventuale recidive sau apariţiei unor noi metastaze.

Diagnosticul de metastază hepatică s-a suspicionat imagistic şi a fost confirmat prin ecografie intraoperatorie (18 bolnavi) (fig. 1). În 8 cazuri s-a practicat şi rezecţie hepatică de reducere sau bioptică, după termonecroza acestora, ceea ce a avut avantajul unei hemostaze şi bilistaze facile şi pentru a studia modificările histologice produse de aceasta (fig. 2).

În toate cazurile s-a efectuat anestezie generală cu intubaţie oro-traheală.

Termonecroza s-a realizat prin abord clasic (18 obs.) sau laparoscopic (fig. 3) (8 obs., din care 2 conversii). La un singur bolnav procedura s-a repetat la un interval de 3 luni. Poziţionarea acului în centrul metastazei s-a făcut sub control ecografic intraoperator. În funcţie de volumul metastazei şi de forma sa anatomică, s-a injectat un volum de apă suficient (până la 50 ml) pentru a permite necroza totală a masei tumorale cu o margine de securitate oncologică de 0,5 -1 cm. Tratamentul pentru o metastază voluminoasă se realizează prin

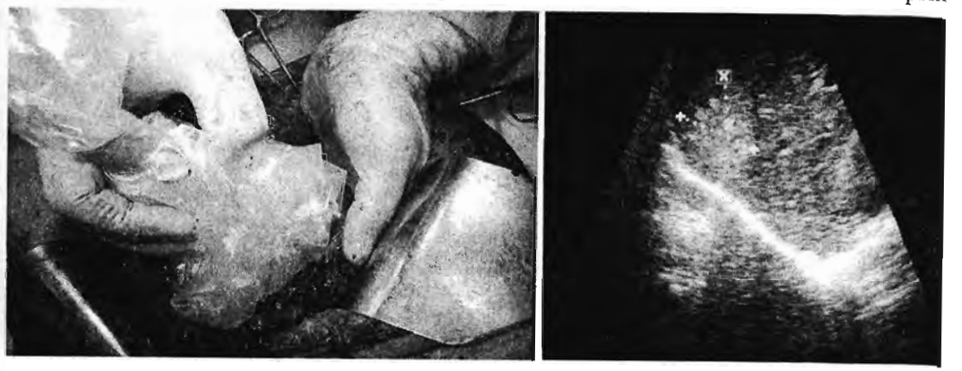


Fig. 1. Ecografie intraoperatorie; pentru diagnostic intraoperator, ecoghidare şi controlul termonecrozei

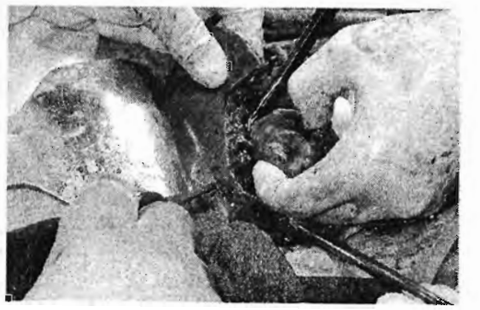


Fig. 2. Rezecţia metastazei hepatice după termonecroză (lipsa sângerării)

Fig. 3. Termonecroză prin abord laparoscopic

una sau mai multe puncţii. Distrugerea completă a tumorii a fost apreciată ecografic evidenţiindu-se o arie hiperecogenă care acoperă şi depăşeşte aria iniţială a tumorii (fig. 1). Intraoperator au fost urmărite numărul şi diametrul (volumul) formaţiunilor tumorale tratate, precizarea sediului pe segmente pe o cartogramă hepatică, numărul de aplicaţii, volumul de apă folosit, numărul de ţinte, energia aplicată.

Postoperator s-au înregistrat modificările biologice produse de termonecroză, modificările histochimice în fragmentele biopsiate şi modificările imagistice imediate ale metastazelor necrozate. Astfel au fost urmărite dinamica transaminazelor hepatice (TGP, TGO), complicaţiile postoperatorii, zilele de spitalizare postoperatorie. Bolnavii au fost internaţi pentru control, lunar până la 6 luni, apoi la 3 luni până la 1 an şi, după caz, ori de câte ori a fost necesar. S- a urmărit : - evoluţia masei tumorale pe termen scurt şi lung ; - eventuala reapariţie a tumorii demonstrată prin metode imagistice ; - evoluţia constantelor biologice ; - evoluţia stării generale a pacientului ; - aprecierea calităţii vieţii pacientului pe perioada supravieţuirii. Evaluarea la distanţă s-a realizat prin ecografie abdominală (fig. 4), cu monitorizarea semnalului vascular în zonele tratate, CT, IRM, PET scan (tomografie cu emisie de pozitroni – la 2 pacienţi), uneori scintigrafie, dinamica ACE (fig. 5). Termonecroza nu a exclus chimioterapia adjuvantă.

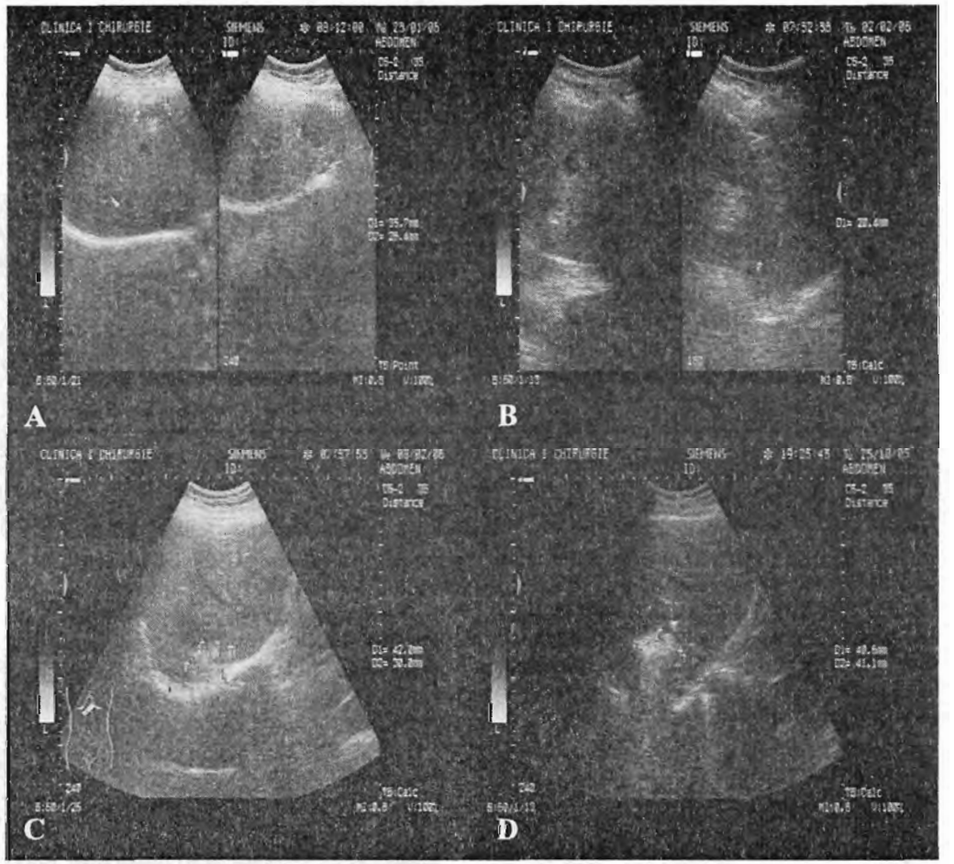


Fig. 4. Ecografie abdominală. A. obs. 21 - formaţiuni hipoecogene în segmentele II, IV, VII ; B. obs. 21 - formaţiune hiperecogenă (la 3 luni după termonecroză), oprită în evoluţie ; C. obs. 23 - formaţiune hipoecogenă segmentele VII, VIII, înainte de termonecroză, de 60-50 mm ; D. obs. 23 - formaţiune hiperecogenă (după termonecroză) de 40,5 x 41,1 mm (în regresie)

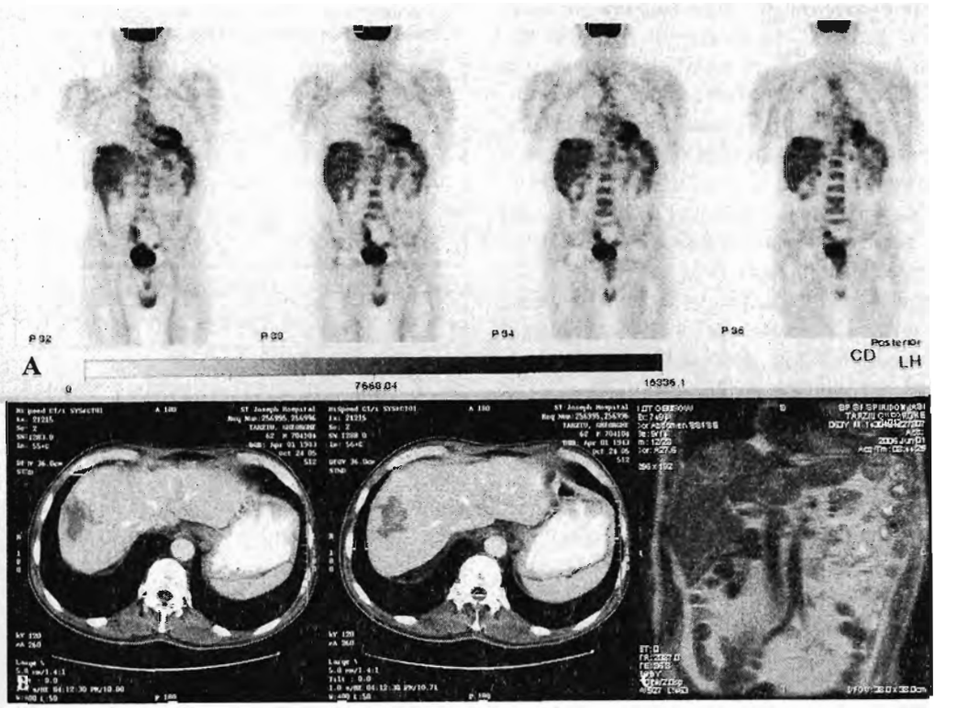


Fig. 5. Explorări imagistice obs. 4 – TG, sex masculin, 62 ani, operat pentru neoplasm colon stâng (S.U.A. - 2004) : A. PET scan - S.U.A., ianuarie 2005 – arie focală de hipermetabolism în lobul hepatic drept, sugestivă pentru leziune metastatică ; iulie 2007 termonecroză cu oprire în evoluţie ; B. CT - S.U.A., octombrie 2005 – aspect de metastază termonecrozată ; C. IRM - Spital „Sf. Spiridon" Iaşi, iunie 2006 – formaţiune tumorală la nivelul segmentului VII-VIII hepatic, de 4 x 2 cm, termonecrozată

Informaţiile obţinute au fost introduse într-o bază electronică de date creată în Microsoft Access 2002. Procesările statistice au fost efectuate în cadrul pachetului Epi 6 (CDC Atlanta, *freeware*).

REZULTATE

Termonecroza prin TVA s-a practicat la 24 bolnavi cu tumori hepatice secundare, de origine colo-rectală. Lotul este compus din 6 femei şi 18 bărbaţi, cu vârste între 39 şi 85 de ani şi vârsta medie de 62 ani. Menţionăm că 11 bolnavi (45,8%) au vârsta peste 65 ani şi 5 (20,8%) peste 80 ani, cu o bogată patologie asociată (în medie 3 afecţiuni asociate severe). Aceşti bolnavi taraţi au suportat bine TVA.

Tumora primară colorectală a avut ca sediu colonul drept în 4 cazuri şi colonul stâng sau rectul în 20 cazuri. Se constată predominanţa netă a localizărilor stângi şi

rectale care favorizează apariţia metastazelor hepatice. În momentul rezecţiei stadiul tumorii primare a fost III în 5 cazuri şi IV în 19 cazuri. Metastazele au fost sincrone în 19 cazuri şi metacrone în 5 cazuri. Un rol important în depistarea metastazelor sincrone l-a avut ecografia intraoperatorie, pe care o folosim sistematic în ultimii ani ca gest explorator în chirurgia cancerului colorectal, explorare care în 4 cazuri a depistat metastaze nedecelabile prin metodele imagistice efectuate preoperator. Metastazele care au fost descoperite postoperator după un interval de 1-12 luni le-am considerat sincrone.

Pentru tumora colorectală primară s-au practicat următoarele tipuri de intervenţii: - hemicolectomie dreaptă – 4 cazuri; - hemicolectomie stângă – 5 cazuri; colectomie segmentară – 4 cazuri; - operaţia Dixon – 7 cazuri; - operaţia Hartmann – 1 caz; amputaţie de rect – 2 cazuri; - anus iliac stâng – 1 caz.

Analizând caracteristicile histopatologice ale tumorii primare am constatat la bolnavii care au dezvoltat metastaze hepatice prezenţa carcinomului moderat sau slab diferenţiat sau a carcinomului coloid

TABELUL I

Numărul metastazelor hepatice colorectale

Număr metastaze	Număr pacienţi	%
1	3	12,5
2	2	8,3
3	1	4,2
4	4	16,7
5	2	8,3
6	3	12,5
7	1	4,2
8	4	16,7
9	2	8,3
12	2	8,3

în 22 cazuri, prezenţa emboliilor tumorale în vase în 22 cazuri şi invazia limfonodulilor locoregionali în 22 cazuri. Am notat la 20 de bolnavi prezenţa anemiei în momentul diagnosticului tumorii primare, necesitând, în majoritatea cazurilor, transfuzii perioperatorii.

Numărul metastazelor a variat între una şi douăsprezece, cu o medie de 5,6 metastaze (tab. I).Metastazele unice au fost în număr de trei, din care 2 au fost sincrone (termonecrozate în acelaşi timp operator cu rezecţia tumorii primare, la bolnavi vârstnici), şi un caz în care unica metastază a fost termonecrozată şi „sigilată" datorită

TABELUL II

Date generale despre lotul studiat

Parametru	Minim	Maxim	Mediana
Vârsta (ani)	40	85	61,5
Număr metastaze	1	12	5
Volumul tumoral (cm3)	2	3813	176,5
Volum apă folosit (ml)	4	52	20
Energia aplicată (kJ)	6,7	87,1	33,5
Număr puncţii pe pacient	1	12	4
Număr puncţii pe tumoră	1	4	1,2
Timpul de aplicare (min)	3	20	10
dTGO*	6	386	56
dTGP*	3	638	51
ACE preop	18	180	84
ACE postop	2	80	30
Spitalizare postoperatorie	5	16	8
Interval timp diagnostic tumoră primară – TVA (luni)	0	53	7,5

* dTGO, dTGP este diferenţa între cea mai mare valoare a TGO,TGP după procedură şi valoarea TGO,TGP preoperatorie

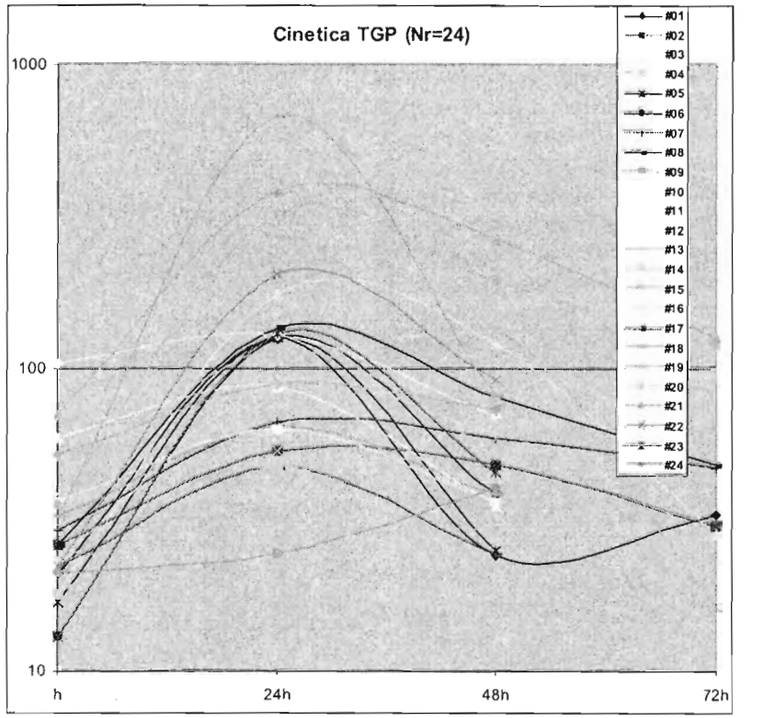


Fig. 6. Variaţia TGP post-TVA a metastazelor hepatice (N=24)

localizării sale profunde, apoi rezecată după 6 luni. În rest, bolnavii au prezentat între 2 şi 12 metastaze, cu o medie de 5,6.

Dimensiunea metastazelor a fost între 0,5 şi 20 cm; dimensiunea medie a celei mai mari metastaze a fost de 5,52 cm. Datele generale ale lotului de pacienţi studiaţi, sunt prezentate în tabelul II.

Numărul de aplicări a fost corelat cu dimensiunile tumorii. De asemenea, timpul total de tratament se corelează cu volumul tumoral. Timpul de aplicare a variat între 3 - 20 minute, cu o mediană de 10 minute, la jumătate din timpul de aplicare a radiofrecvenţei.

Repartiţia pe segmente arată: 2 metastaze în segmentul I, 16 metastaze în segmentul II, 18 în segmentul III, 17 în segmentul IV, 15 în segmentul V, 16 în segmentul VI, 21 în segmentul VII, 30 în segmentul VIII. Se constată că jumătate din numărul de metastaze sunt localizate în segmentele VI, VII, şi VIII, regiune hepatică în care ajunge sângele de la colonul stâng şi rect, de altfel, zonă greu abordabilă chirurgical.

Pe lotul studiat nu am constatat o corelaţie între valorile TGO, TGP preoperator şi volumul tumoral. După procedură se constată o creştere semnificativă a valorile TGO, TGP la 24 de ore postoperator, cu revenire spre valorile normale la 4 zile postoperator (fig. 6). Nu se constată o corelaţie între volumul tumoral, numărul de ţinte, timpul de aplicare, energia aplicată şi diferenţa TGO şi TGP preoperator şi postoperator. În literatură se consideră că, creşterea postoperatorie a transaminazelor, s-ar datora volumului de parenchim hepatic peritumoral necrozat şi nu necrozei ţesutului tumo-

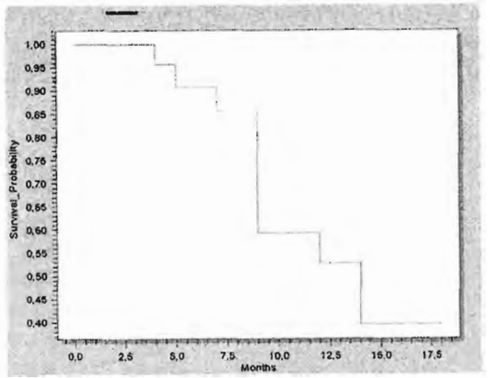


Fig. 7. Curba de supravieţuire cumulativă Kaplan-Meier după TVA a metastazelor hepatice de origine colorectală (N=24)

ral propriu-zis (2).

Nu am înregistrat decese postoperatorii şi nici complicaţii specifice, doar 2 mici arsuri cutanate, pe orificiul de trocar la cazurile operate laparoscopic.

Spitalizarea postoperatorie a fost de minim 5 zile şi maxim 16 zile, cu o medie de 8,26 zile. Spitalizarea medie după abordul clasic a fost de 9,7 zile, faţă de 6,5 zile după abordul laparoscopic.

Până în prezent au decedat 9 bolnavi, la un interval de 5-15 luni posttermonecroză, cu o mediană de 9,2 luni.

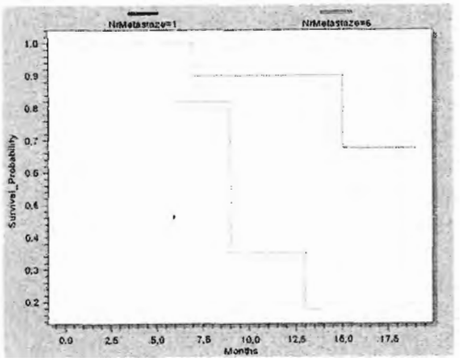


Fig. 8. Curbele de supravieţuire cumulativă Kaplan-Meier pentru subloturile A) 6 sau mai multe metastaze hepatice *versus* B) 1-5 metastaze hepatice. Test Log-Rank p=0,0142. Test Wilcoxon p=0,0402

Supravieţuiesc 15 bolnavi la 4-19 luni posttermonecroză, cu o mediană de 10 luni, în condiţiile în care speranţa medie de viaţă în cazul acestor leziuni netratate ar fi fost, în medie, de 6 luni (1). Supravieţuirea la un an este de 61%. Timpul de supravieţuire 50% este de 14 luni. Curba de supravieţuire cumulativă este prezentată în fig. 7.

Supravieţuirea a fost mai mică la femei (p=0,022). Am observat o corelaţie între supravieţuire şi numărul de metastaze, în sensul că la peste 6 metastaze, supravieţuirea a fost mai mică (p=0,04) (fig. 8). Am urmărit supravieţuirea în funcţie de intervalul dintre diagnosticul tumorii primare şi momentul TVA. La bolnavii decedaţi se constată că supravieţuirea maximă (peste 12 luni) se înregistrează la cazurile la care s-a practicat, alături de termonecroză, şi rezecţia de reducere a metastazei hepatice. Numărul mic de cazuri creează impresia că un interval lung (aproximativ 4 ani) se asociază cu o supravieţuire modestă (aprox. 6 luni) comparativ cu situaţia cazurilor la care acest inetrval a fost de 10 luni (supravieţuire de cca 9 luni). Pe cazurile noastre se constată că se pierde un interval important de timp între diagnosticul metastazelor hepatice şi aplicarea TVA folosindu-se alte terapii, fapt ce influenţează evoluţia şi supravieţuirea. Pe lotul de supravieţuitori se constată că intervalele lungi de urmărire

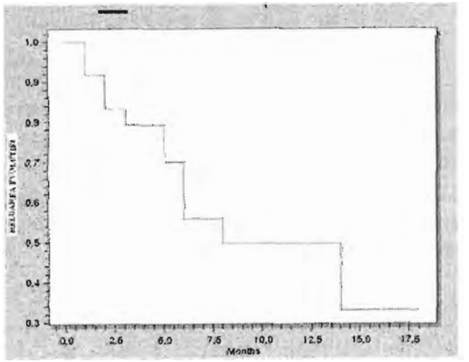


Fig. 9. Curba reluării de evoluţie post-TVA a metastazelor colorectale hepatice (N=24)

(bolnavi în viaţă) sunt întâlnite mai frecvent la metastazele metacrone.

Progresia tumorii a fost notată la jumătate din bolnavi după o perioadă de 12-14 luni (mediană = 6 luni). Timpul de urmărire a restului de 12 bolnavi a variat între 3 - 18 luni (mediană = 8 luni) (bolnavi fără progresie tumorală). În lotul cu 1-5 metastaze hepatice termonecrozate, la 18 luni de urmărire, 70% din cazuri încă nu manifestă reluarea evoluţiei (fig. 9).

Din 20 pacienţi la care s-a urmărit dinamica ACE pre- şi post-TVA, la 17 s-a înregistrat o scădere a valorilor, la o lună postoperator.

DISCUŢII

Centrul de Studii şi Cercetări Medicale din Archamps (CERMA) din Franţa a creat o tehnică nouă, care se bazează pe un principiu cunoscut, similar radiofrecvenţei, laserului, microundelor, şi anume termonecroza metastazelor hepatice prin vapori de apă sub presiune. Această tehnică paleativă nu exclude tratamentele cunoscute şi permite tratarea tumorilor hepatice care nu sunt accesibile tehnicilor concurente datorită fie volumului lor, poziţionării anatomice, fie lipsei aparaturii sofisticate.

Tehnica de termoablaţie prin vapori de apă a fost validată experimental, *in vivo*, pe tumori umane grefate pe ficatul de şoarece şi prin necroza focală a ficatului sănătos de porc. Distrugerea completă a tumorilor umane grefate pe ficatul de şoarece a fost demonstrată în toate cazurile, ca şi necroza unei zone importante hepatice pe ficatul de porc. Supravegherea clinică şi biologică a demonstrat o toleranţă excelentă. Din punct de vedere anatomo-patologic, în toate cazurile s-a descris necroza totală a tumorilor maligne hepatice (4). Acest aparat care utilizează căldură umedă îşi propune să remedieze o serie de probleme întâlnite la celelalte tehnici de termoablaţie. Comparând TVA şi radiofrecvenţa (RF), se constată că TVA este de 10 ori mai rapidă, volumul tumoral necrozat este mai mare, iar costurile sunt mai mici. Folosirea vaporilor permite o mai bună difuziune a căldurii şi evită carbonizarea. RF distruge o zonă sferică, cum sunt metastazele hepatice date de tumorile colo-rectale. Acest avantaj devine un inconvenient dacă acul nu este bine centrat în tumoră, tumora nu are formă sferică şi, mai ales, dacă se efectuează mai multe puncţionări pentru a creşte volumul necrozei (4).

TVA are şi alte avantaje: - pare să adapteze zona de necroză la forma anatomică a tumorii sau a organului; - lichidul pe care îl utilizează, apa, este un bun conducător de energie calorică; - este mult mai rapidă; - este mai bine suportată de bolnavi (4).

Metoda foloseşte acelaşi principiu ca RF. Respectând indicaţiile, TVA nu se însoţeşte de complicaţii specifice, asigură o bună recuperare postoperatorie şi antrenează o serie de modificări biologice pe care le studiem, modificări imunologice care pot influenţa evoluţia tumorilor maligne secundare hepatice.

Cert este că TVA „sigilează" pentru un timp metastazele necrozate, fapt confirmat de explorările imagistice şi de scăderea valorilor markerilor tumorali. Apariţia altor metastaze sau reluarea evoluţiei impune repetarea procedurii. Momentul reintervenţiei trebuie bine apreciat, de aceea urmărirea sistematică, biologică şi imagistică, a bolnavilor la care s-a practicat TVA este obligatorie.

Supravieţuirea este mult mai bună decât a bolnavilor care nu fac nici un tratament (TVA dublează supravieţuirea), decât a celor cu chimioterapie în orice schemă, dar este inferioară rezecţiei.

Rezultatele noastre se suprapun celor din literatură privind termonecroza prin RF, de aceea ne vom referi la aceste date şi datorită faptului că metoda este originală.

RF este procedeul de termonecroză cel

mai utilizat în practică. A fost descrisă prima dată în 1993, de Rossi. Distrucţia termică prin RF se bazează pe efectul unor curenţi de înaltă frecvenţă alternativi (500 MHz) de a produce agitaţie ionică şi conversia în căldură, cu evaporarea consecutivă a apei intracelulare şi producerea necrozei de coagulare (5). Volumul necrozei de coagulare obţinut cu un singur electrod este mic. Pentru a creşte diametrul ariei de necroză se introduce repetat electrodul de RF în tumoră, ceea ce este dificil de realizat în practică. Utilizarea mai multor electrozi, folosirea unor electrozi al căror vârf se poate extinde (RITA Medical System Inc.-4 extensii, Radiotherapeutics-10 extensii) sau răcirea electrozilor cu ser fiziologic (Radioionics) pentru a împiedica supraîncălzirea ţesutului din jurul electrodului (previne carbonizarea ţesutului adiacent), scăzând astfel impedanţa, sunt soluţii tehnice care oferă obţinerea unei arii de termonecroză de 35 mm (5). Dispunerea multielectrozilor expandabili (electrozi curbi în formă de umbrelă în jurul unei canule de calibru 14 sau 16) permite lărgirea ariei de necroză. Exista dispozitive cu trei ace dispuse în triunghi, care determină o leziune termică de până la 5 cm. Factorul major care limitează leziunea termică produsă de aparatul cu trei ace este perfuzia hepatică. Fluxul normal sangvin prin ficat produce perfuzia ţesuturilor răcindu-le. O metodă de a contracara această acţiune fiziologică a organismului este manevra Pringle (6).

Sondele utilizate pentru puncţionare sunt de unică folosinţă şi sunt foarte scumpe.

O singură aplicaţie durează între 12 şi 35 de minute, fiind necesare mai multe aplicaţii pentru distrugerea totală a tumorii. Eficienţa distrucţiei tumorale este strâns legată de mărimea tumorii, rezultatele cele mai bune înregistrându-se în leziunile de dimensiuni mici. Pentru tumorile care depăşesc 3 cm, rata de necroză completă nu depăşeşte 47,6% (6).

Tehnicile de termonecroză au nevoie de metode imagistice pentru identificarea tumorii, monitorizarea procesului de distrucţie tumorală şi, mai ales, pentru a urmării eficienţa tratamentului. Ultrasonografia (US), Computer Tomografia (CT), Imagistica prin Rezonanţă Magnetică (IRM) şi-au demonstrat eficienţa în această privinţă. Din acest motiv, aceste tehnici, în esenţă chirurgicale, sunt dezvoltate şi aplicate chiar şi intraoperator de radiologi. Ecografia rămâne cea mai utilizată metodă imagistică de ghidare a gestului chirurgical datorită costurilor mici şi a faptului că este uşor de folosit. Cei mai mulţi autori folosesc ecografia în plasarea electrozilor şi monitorizarea procedurii. Ecografic, termonecroza este caracterizată printr-o sferă ecogenică extinsă în afara acului şi constă în generarea de microbule în timp ce ţesutul este încălzit. Pentru aprecierea extensiei adecvate a termonecrozei se poate folosi, preoperator şi imediat postoperator, tomodensitometria.

TRF se poate aplica percutan, laparoscopic, sau prin chirurgie deschisă.

TRF percutană se realizează cu sedarea pacientului. Poate fi efectuată, în special la pacienţii care au comorbidităţi importante, care nu suportă anestezia generală, în caz de recidivă sau boală progresivă. Electrodul este plasat ecoghidat în ţesutul tumoral. Ţesutul este necrozat la o temperatură de 90°C, timp de 5 minute. Repetarea procedurii este necesară pentru distrugerea completă a tumorilor care depăşesc 3 cm diametru. Pacienţii cu tumori localizate lângă vasele sangvine, diafragm, intestin nu sunt candidaţi pentru TRF percutană (6).

Metastazele din zonele dificil de abordat ale ficatului sunt tratate inadecvat prin tehnica percutană (segmentele I, II, IVa, VIII). În aceste cazuri, TRF se va efectua prin abord laparoscopic sau prin laparotomie. Leziunile localizate în vecinătatea veziculei biliare nu se vor aborda percutan din cauza riscului de leziuni termice biliare (6).

TRF laparoscopică oferă avantajele procedurii minim invazive cu posibilitatea de a inspecta şi palpa întreaga cavitate abdominală, folosind ecografia perlaparoscopică. Este necesară anestezia generală. Frecvent, este nevoie de 2-3 trocare. Ficatul este parţial mobilizat şi viscerele sunt îndepărtate la mai mult de 2 cm de zona de ablaţie. Dacă leziunea este în apropierea veziculei biliare, este indicată colecistectomia laparoscopică. Acul de RF este introdus percutan printr-un mandren pentru a facilita alinierea lui şi a evita însămânţările secundare ale peretelui abdominal. Acul se introduce ecoghidat în tumoră şi se urmăresc rezultatele prin ecografie (6).

În timpul TRF realizată pe cale clasică trebuie explorată cavitatea peritoneală pentru evidenţierea localizărilor secundare extrahepatice, inclusiv peritoneale şi a limfonodulilor regionali periportali, folosind ecografia intraoperatorie şi chiar biopsia intraoperatorie. După ce tumora este identificată, acul de RF este introdus în tumoră ecoghidat. Optim, electrodul este introdus într-o direcţie paralelă şi înăuntrul planului transductorului pentru ca întreaga direcţie a acului să fie vizualizată.

Se descriu avantaje evidente ale abordului prin laparotomie sau laparoscopie:

- identificare metastazelor hepatice şi mai ales extrahepatice nedescoperite de tehnicile imagistice preoperator, ştiind că la 10-20% dintre pacienţii selectaţi pentru rezecţie se descoperă la explorarea intraoperatorie metastaze suplimentare ce modifică tactica operatorie;
- laparotomia permite asocierea termonecrozei cu rezecţia chirurgicală; astfel, un pacient cu o tumoră de 7 cm în lobul stâng şi multiple metastaze de 2 cm în segmentele VI; VII, VIII este candidat pentru lobectomie stângă şi TRF leziunilor din segmentele drepte;
- se poate realiza manevra Pringle, care măreşte zona de necroză;
- laparotomia sau laparoscopia oferă un excelent acces asupra tumorilor hepatice diafragmatice sau cu alte localizări greu de abordat percutan;
- permite mobilizarea structurilor care pot fi lezate termic (colonul transvers poate fi aderent la faţa inferioară a ficatului);
- oferă oportunitatea de a implanta un cateter intraarterial hepatic pentru administrarea postoperatorie loco-regională de citostatice.

O variabilă care afectează prognosticul este numărul metastazelor. Probabil, pacienţii care beneficiază de TRF au mai multe micrometastaze decât populaţia care beneficiază de rezecţia hepatică. În aceste cazuri, terapia adjuvantă după TRF devine mult mai importantă decât după rezecţia chirurgicală (5). Pompa de perfuzie este plasată odată cu rezecţia chirurgicală, iar la pacienţii la care nu s-a efectuat rezecţia chirurgicală, tratamentul poate începe imediat după ce pacientul a plecat din spital (7).

Rata complicaţiilor după TRF raportate în literatură este mică (5%) şi include abcese hepatice, fistule colonice, fistule arterio-portale, lezarea CBP şi hematoame subcapsulare. Febra, durerile în hipocondrul drept şi creşterea transaminazelor sunt cele mai frecvente efecte secundare şi se reduc în câteva zile postoperator. Alte complicaţii sunt: hemoragia intrahepatică şi intraperitoneală, hemobilia, hemotoraxul, lezarea diafragmului, a pleurei, colecistită acută şi diseminarea secundară pe traiectul acului.

Urmărirea postprocedură se face prin ecografie, explorare CT şi dozarea markerilor tumorali. Nivelurile de ACE şi alfafetoproteină scad la 4-8 săptămâni de la termonecroză. Ideal CT trebuie efectuat după 6, 12, 18 şi 24 de luni. Nu este definită o metodă optimă de evaluare imagistică a TRF. Prezenţa tumorii reziduale este vizualizată la CT cu substanţă de contrast şi IRM. Metastazele cancerului colo-rectal sunt hipo-

vasculare, ceea ce face dificilă evaluarea postprocedură a necrozei tumorale. De aceea, este util de a compara imaginile preprocedurale cu cele obţinute postprocedură. Se poate observa o intensificare a ţesutului peritumoral ca urmare a reacţiei inflamatorii produsă de agresiunea termică. Trebuie măsurată zona de necroză (zona de absenţă a contrastului) extinsă dincolo de marginile iniţiale ale tumorii. Dacă se descoperă o porţiune de tumoră netratată, procedura poate fi reluată percutan.

Recidiva se defineşte prin creşterea leziunii la scanările repetate sau evidenţierea de noi arii de intensificare a contrastului. Rata recidivei variază în funcţie de tipul tumorii şi de timpul de urmărire postoperator. Rolul tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) în evidenţierea tumorii reziduale şi a recidivelor este promiţător. Rata recidivelor după metastazele hepatice este mai mare decât în cazul tumorilor primitive hepatice, fiind dificil de apreciat prin lipsa controalelor specifice, a timpului scurt de urmărire şi includerea în studii de pacienţi heterogeni.

Într-un studiu efectuat de Rossi, 16 din 39 de pacienţi (41%) cu tumori hepatice maligne primitive au dezvoltat recidive (numai 2 au recidive locale), după o perioadă medie de 22,6 luni comparativ cu 8 din 9 pacienţi (89%) cu recidive la un an după RF metastazelor hepatice (8).

J.R. Leyendecker raportează că 48% din bolnavii trataţi prin RF au dezvoltat recidive, comparativ cu 83% din pacienţii trataţi pentru boală metastatică (9).

Pe lotul nostru apariţia recidivei se înregistrează în intervalul 6-18 luni.

Solbiati, folosind TRF, realizează un control local al metastazelor cancerului colorectal de 70,4%, cu o supravieţuire la 2 ani de 67% şi o supravieţuire medie de 30 luni (10).

Metastazele cancerului non-colo-rectal răspund la TRF mai puţin favorabil decât cele ale cancerului colo-rectal. Wood şi colab. au tratat 231 de tumori la 84 de pacienţi, la care s-au efectuat 91 de proceduri (39 prin laparotomie şi 27 prin laparoscopie). La 45% dintre pacienţi TRF a fost combinată cu rezecţia chirurgicală. La 8% dintre pacienţi au apărut complicaţii şi un bolnav a murit postprocedură. După 9 luni de urmărire, 18% din bolnavi au recidive (11) .

Într-un studiu italian au fost tratate prin TRF percutană 179 de metastaze hepatice (între 0,9 şi 9,6 cm) de origine colo-rectală la 117 pacienţi. Supravieţuirea medie estimată a fost de 36 de luni, rata de supravieţuire la 1, 2 şi respectiv 3 ani fiind de 93%, 69% şi respectiv 46%. Recidivele au apărut la 2/3 din pacienţi, într-un interval mediu de 12 luni după TRF. Recidiva locală s-a înregistrat la 70 (39%) din leziunile tratate. Incidenţa recurenţelor locale a fost în funcţie de mărimea leziunii. Rata recidivelor a fost de 22%, 53% şi respectiv 68% pentru leziunile sub 2,5 cm, 2,6-4 cm şi respectiv 4,1 cm (cit. 7).

Un alt studiu (M.D. Anderson Cancer Center) a inclus toţi pacienţii cu metastaze hepatice (maxim 6) de la un cancer de colon, fără leziuni secundare extrahepatice, la care s-a practicat termonecroză prin RFşi/sau rezecţia tuturor leziunilor. Postoperator, pacienţii au primit FUDR intraarterial intrahepatic, în doză de 0,1 mg/kg/zi, pentru 7 zile, urmate de 5-FU în bolus, în doză de 12,5mg/kg în zilele 15, 22 şi 29 ale ciclului de tratament. Au fost trataţi 31 de pacienţi, din care 17 au suferit rezecţii în completarea termonecrozei. Timpul mediu de urmărire a fost de 14 luni (45% dintre pacienţi nu aveau semne de boală activă şi 10% au decedat prin progresia bolii în timpul urmăririi). La 10% dintre pacienţi s-a raportat recidiva locală a leziunii tratate prin TRF, mai mare când s-a folosit TRF ca unic tratament (cit. 12).

În alt studiu (University of Pennsylvania) nu a existat o limită a numărului de leziuni.

Pentru metastazele mari s-a folosit TRF asociată cu rezecţia chirurgicală. La 23 de pacienţi s-a efectuat rezecţie sau necroză completă (supravieţuire medie a fost de 22,3 luni) iar la 20 rezecţia sau termonecroza a fost incompletă (supravieţuirea medie a fost de 18,4 luni) (cit12).

Chirurgul trebuie să cunoască toate modalităţile de tratament ale tumorilor maligne hepatice şi, mai ales, tehnicile de termonecroză pentru a practica cea mai potrivită metodă pentru fiecare bolnav (13).

În ţara noastră, experienţă în termonecroza tumorilor hepatice secundare de origine colorectală primară prin radiofrecvenţă o au colectivele conduse de prof. dr. Irinel Popescu (14) şi prof. dr. Liviu Vlad (2).

CONCLUZII

Jumătate din bolnavii operaţi pentru cancer colorectal pot prezenta metastaze hepatice, mai ales cei care au localizări pe colonul stâng şi rect, care au cancere moderat sau slab diferenţiate şi/sau coloide, cu embolii tumorale în vase, limfonoduli invadaţi, anemie sau transfuzii perioperatorii.

Deşi 30% din metastaze sunt sincrone, ele nu sunt descoperite decât postoperator, de aceea recomandăm efectuarea sistematică a ecografiei intraoperatorii hepatice ca prim gest explorator în chirurgia cancerului colorectal.

Termonecroza cu vapori de apă a metastazelor hepatice de origine colorectală reprezintă o alternativă mai ieftină a radiofrecvenţei; are o agresivitate scăzută şi se poate realiza prin abord clasic sau laparoscopic.

Metoda are puţine complicaţii, este bine tolerată de vârstnici şi se poate repeta în cazul reluării de evoluţie, fapt care impune o supraveghere clinico-imagistică susţinută a bolnavului.

Termonecroza nu exclude chimioterapia sistemică sau chemoembolizarea.

Indicaţiile metodei sunt, totuşi, limitate: tumoră primitivă rezecată, absenţa metastazelor în alte organe şi în limfonodulii perihepatici, absenţa ascitei şi a insuficienţei hepatice.

Lucrare efectuată în cadrul Grantului CNCSIS nr. 839/2006

BIBLIOGRAFIE

1. Târcoveanu E, Lupaşcu C, Georgescu Şt, Crumpei Felicia, Vasilescu A, Epure O. Valoarea rezecţiei hepatice a metastazelor cancerului colorectal. *Clinica* 2005: 10 (3): 15-22.
2. Graur F, Vlad L, Furcea Luminiţa, Miclăuş D, Osian G. Ablaţia cu radiofrecvenţă a tumorilor hepatice: tehnică şi rezultate preliminare. *Chirurgia* 2006: 101 (2). 159 167.
3. Tomulescu V, Boros M, Popescu I. Distrucţia tumorilor hepatice folosind hipertermia. In: Popescu I editor. *Chirurgia ficatului*. vol. I. Bucureşti: Ed. Universitară „Carol Davila"; 2004, 451-459.
4. Roux C, Rauber N, Hiltbrand E et al. Experimental study on a large animal model of a new thermoablation technique. I 2006; 26 (1A): 1-8.
5. Ahmed M, Goldberg N. Radiofrequency tissue ablation: Principles and techniques. In Ellis LM, Curley SA, Tanabe KK editors. *Radiofrequency Ablation for Cancer – Current Indications, Techniques, and Outcomes*. Springer; 2004, 3-28.
6. Târcoveanu E, Zugun Fl, Mehier H et al. Metode paleative de tratament al tumorilor hepatice maligne prin hipertermie. *Rev Med Chir* 2005; 109 (3): 516-527.
7. Tanabe KK, Choti MA. Radiofrequency ablation of colon and rectal carcinoma liver metastases In: Ellis LM, Curley SA, Tanabe KK editors. *Radiofrequency Ablation for Cancer – Current Indications, Techniques, and Outcomes*. Springer; 2004, 31-46.
8. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 1996; 167: 759-768.

9. Leyendecker JR, Dodd GD. Minimally invasive techniques for the treatment of liver tumors. *Seminar in Liver Disease* 2001 ; 21 (2) : 283-291.
10. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer : long-term results in 117 patients. *Radiol* 2001 ; 221 : 159-166.
11. Wood TF, Rose DM, Chung M et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors : indications, limitations and complications. *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 : 593-600.
12. Fraker DL. Combination of radiofrequency ablation and intrarterial chemotherapy for metastatic cancer of the liver. In : Ellis LM, Curley SA, Tanabe KK editors. *Radiofrequency Ablation for Cancer - Current Indications, Techniques, and Outcomes*. Springer ; 2004, 47-67.
13. Matsuno N, Nakamura Y, Iwamato H et al. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies. *Chirurgia* 2004 ; 99 (4) : 205-210.
14. Popescu I, Sărbu-Boeţi MP, Tomulescu V et al. Terapia tumorilor hepatice maligne cu microunde şi unde de radiofrecvenţă. *Chirurgia* 2005 ; 100 (2) : 111-120.

NOUTĂŢI

SUPRAEXPRESIA p53 ŞI p21 ÎN CARCINOMUL SCUAMOS AL BUZEI INFERIOARE

Deşi factorii de risc pentru carcinomul scuamos al buzei inferioare sunt binecunoscuţi, există relativ puţine studii dedicate bazelor moleculare ale dezvoltării şi comportamentului acest tip de cancer oral, cu epidemiologie şi etiopatogenie particulară. În acest context, investigarea imunohistochimică a moleculelor p53 şi p21 (WAF1/CIP1), la nivelul întregii arii tumorale şi, respectiv, al frontului de invazie, aduce rezultate interesante. Astfel, în analiza unui lot de 21 de cazuri, s-a constatat că : (i) expresia moleculelor p53 şi p21 (WAF1/CIP1) este supraexprimată în frontul de invazie ; (ii) pozitivitatea acestor molecule este mult mai ridicată în această localizare, comparativ cu aria tumorală ; (iii) între p53 şi p21 (WAF1/CIP1) nu pot fi stabilite corelaţii. Rezultatele confirmă faptul că supraexpresia p53 şi p21 (WAF1/CIP1) este importantă în patogeneza carcinomului scuamos al buzei inferioare. Autorii accentuează ideea conform căreia frontul de invazie reprezintă zona cea mai importantă pentru comportamentul tumoral şi susţin implicarea mecanismelor independente de prezenţa p53 în apariţia expresiei p21 (WAF1/CIP1) (Horta MC, de Assis LA, de Souza AF, de Araujo VC, Gomez RS, Aguiar MC. p53 and p21(WAF1/CIP1) overexpression at the invasive front of lower lip squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2007 ; 36 (2) : 88-92).

Irina-Draga Căruntu

ACŢIUNEA ANTIDIABETICĂ A USTUROIULUI - STUDII *IN VIVO*

A. Eidi et al. au studiat efectele antidiabetice ale unui extract etanolic din bulbii de usturoi (*Allium sativum* L.) la animale de experienţă normale şi diabetice (diabet indus cu streptozotocină) ; efectele antidiabetice ale extractului au fost comparate cu cele ale glibenclamidei. Extractul etanolic de usturoi a fost administrat animalelor de experienţă timp de 14 zile, pe cale orală, în doze de 0,1 ; 0,25 şi 0,5 mg/kg corp. S-a constatat o scădere a nivelelor serice de glucoză, colesterol, trigliceride, uree, acid uric, creatinină, aspartat-amino-transferază şi alanin-amino-transferază, precum şi o creştere a nivelului seric de insulină numai la animalele diabetice. Extractul etanolic de usturoi s-a dovedit a fi mai activ decât glibenclamida (600 µg/kg corp) (Eidi A, Eidi M, Esmaeili E. Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2006 ; 13 (9-10) : 624-629).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

LARINGOPLASTIA CU LAMBOU CUTANAT, MODALITATE DE TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN STENOZELE POSTCAUSTICE

Irina Achim[1], Gina Stegaru[2], V. Costinescu[3]
1 Centrul Medical "MEDAS" Bucureşti
Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica ORL
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Clinica ORL

LARYNGOPLASTIES WITH CUTANEOUS TUBE - SURGICAL TREATMENT IN CAUSTIC STENOSIS (Abstract) : The authors present a retrospective study on 84 cases with laryngo-pharingo-esophageal stenosis treated in ENT Department of "Sf. Spiridon" Emergency Clinical Hospital from Iaşi, over 25 years, between 1980-2005 which were solved by surgical treatment. In order to solve the different types of the superior laryngeal stenosis and the hypofarynx, there have been used delto-pectoralis cutaneous flaps. In all these cases, the anatomical integrity of the recurrent nerve and his branches was preserved in order to obtain a good respiratory function. **Key words** : LARYNGOPLASTIES, CUTANEOUS TUBE, CAUSTIC STENOSIS

Ingestia accidentală sau voluntară de substanţe caustice poate determina leziuni variate cu localizare la nivelul tractului respirator şi digestiv.

Acţiunea corozivă a substanţelor caustice determină procese cicatriciale, care sunt mult mai complexe în cazul substanţelor alcaline decât a celor acide.

În acest studiu ne-am referit numai la cazurile cu leziuni cicatriciale importante laringo-faringo-esofagiene. Reconstrucţia căilor aeriene şi digestive s-a realizat prin metode chirurgicale care sunt complet diferite de intervenţiile oncologice.

Încercarea de a utiliza exclusiv anumite segmente ale tubului digestiv (stomac, colon transvers izoperistaltic pediculizat pe artera colonică sau ileocolon cu păstrarea valvulei ileocecale) a dat rezultate numai în cazurile cu stenoză faringo-esofagiană, fără interesarea laringelui.

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica ORL, Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi, în perioada 1980 - 2005 au fost spitalizaţi 1154 pacienţi cu stenoze esofagiene, faringo-esofagiene şi faringo-laringo-esofagiene.

119 pacienţi au prezentat stenoză faringo-laringo-esofagiană completă rezolvată prin tratament plastic chirurgical, din care 89 au beneficiat de plastie laringiană.

Leziunile cicatriciale ale laringelui sunt complexe, depind de concentraţia substanţelor caustice, de cantitatea ingerată, de timpul de contact al substanţelor cu mucoasele şi de calitatea ţesutului conjunctiv.

În urma acţiunii pe ţesuturi, substanţele caustice produc distrucţii cicatriciale de diferite grade, interesând limba, epiglota şi uneori arii mult mai extinse : hipofaringele, vestibulul laringian, esofagul şi stomacul.

Prezenţa ulceraţiei la nivelul marginii libere a epiglotei concomitent cu ulceraţii la nivelul pereţilor laterali şi posteriori ai hipofaringelui produce ataşarea epiglotei de aceşti pereţi închizând parţial sau total orofaringele (1,2).

În această situaţie pasajul alimentelor, lichidelor, salivei sau chiar a aerului devine imposibil. Se impune practicarea traheostomei şi gastrostomei.

Procesele cicatriciale sunt în bloc unic sau supraetajate, ţesutul normal dintre ele poate fi utilizat la confecţionarea unui nou grefon (3).

Se utilizează lambouri cutanate care vor rezolva atât stricturile laringiene cât şi cele faringiene (fig. 1).

Abordul chirurgical, prin cervicotomie laterală, permite separarea tractului faringo-esofagian de planul prevertebral şi se practică excizia ţesuturilor cicatriciale.

Se continuă cu secţionarea diafragmei glosofaringiene şi se eliberează partea posterioară a laringelui până la sinusul piriform opus (fig. 3).

Dacă se constată leziuni importante ale epiglotei, se practică amputarea sa. Dacă leziunile sunt limitate, se excizează ţesutul cicatricial, refăcându-se configuraţia anatomică a acesteia.

Se verifică integritatea şi mobilitatea aritenoizilor. Leziunile feţei posterioare a

Fig. 1. Lambou deltopectoral stâng

Fig. 2. Aspect intraoperator după ridicarea ţesutului cicatricial

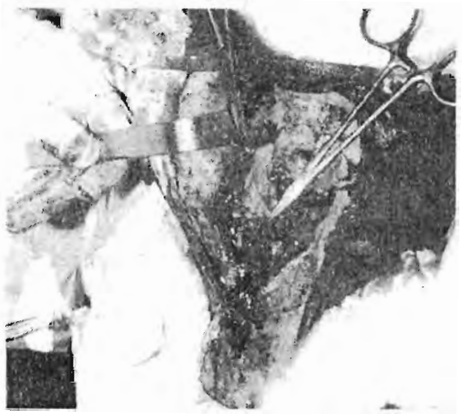


Fig. 3. Fixarea la sinusul piriform de partea opusă

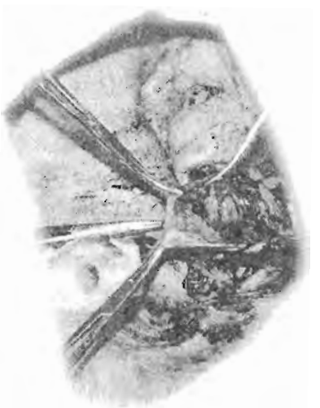


Fig. 4. Lambou fixat la nivelul versantului extern. Se evidenţiază gura esofagului

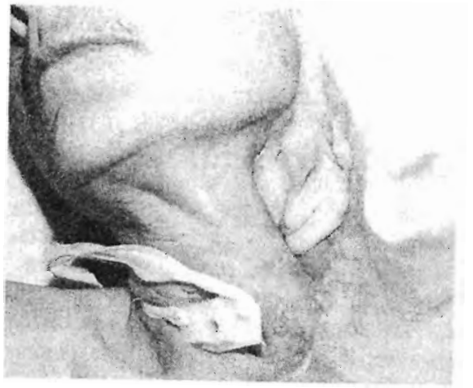


Fig. 5. Neofaringe din tub cutanat

aritenoizilor se ridică şi se introduce un lambou cutanat interaritenoidian în vederea obţinerii mobilităţii lor.

Se suturează cu fire separate versantul anterior al constrictorului faringian la piele şi versantul posterior la ţesutul celular subcutanat al lamboului în scopul păstrării peristalticii (fig. 4).

În caz de stricturi faringo-esofagiene fără interesarea laringelui se pot utiliza direct segmente de tub digestiv (stomac, colon, jejun), care se fixează la baza limbii.

După faringo-esofagoplastia cu tub gastric rezultatele nu au fost cele aşteptate:

- tubul gastric prea scurt nu putea fi adus în regiunea cervicală;
- esofagite de reflux;
- ulcere peptice postoperatorii.

Distrucţia epiglotei nu modifică rezultatele, comportamentul pacienţilor e acelaşi ca după o laringectomie orizontală parţială supraglotică.

Reconstrucţia neofaringelui cu tub cutanat se face prin migrarea lamboului cutanat pe mucoasă (fig. 5).

Închiderea laringo-faringoplastiei se face după verificarea permeabilităţii perfecte a noilor segmente ale tubului digestiv.

Alte metode utilizate pentru tratamentul stenozelor cicatriciale corozive sunt: laserterapia, electrocoagularea, dilataţiile (4,5). Acestea pot da rezultate bune pe o perioadă de 4 - 6 săptămâni, fiind urmate de instalarea unei stenoze progresive până la disfagie totală.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Între anii 1980 - 2005 din 119 pacienţi cu stenoză corozivă faringo-laringo-esofagiană 89 au beneficiat de tratament chirurgical utilizând lambou cutanat.

Anatomopatologic, leziunile întâlnite după ingestia de substanţe caustice sunt: edem, congestie hemoragică intensă, necroză. Acestea determină macroscopic, eroziune, ulceraţii şi arii întinse de distrucţie tisulară. Ulterior se instalează fibroza cicatricială care determină stenoză esofagiană, stenoză faringo-esofagiană sau stenoză laringo-faringo-esofagiană.

În momentul deglutiţiei laringele ia contact cu bolul alimentar, iar epiglota şi faţa posterioară a aritenoizilor sunt zonele cele mai afectate. Mobilitatea corzilor vocale

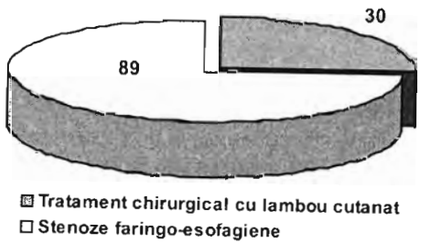


Fig. 6. Repartiţia cazurilor tratate chirurgical

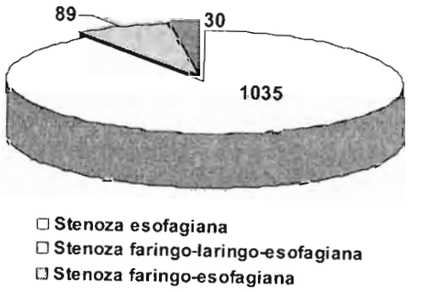


Fig. 7. Localizarea stenozelor postcaustice

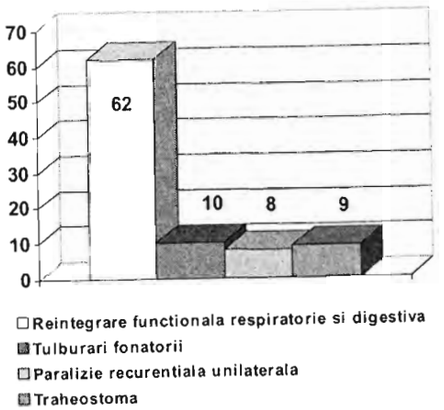


Fig. 8. Rezultate postoperatorii

poate fi modificată prin prinderea recurenţilor în proces cicatricial.

Epiglota este cea mai compromisă structură a laringelui, mai ales marginea sa liberă. Ţesutul necrotic se poate întinde până la cartilajul epiglotic, transformându-l într-un bont inclus în diafragmul cicatricial.

Pliurile ariepiglotice, atunci când sunt traumatizate, devin edematoase şi împreună cu edemul glotic determină insuficienţă respiratorie acută.

Postoperator (fig. 8), la 62 dintre pacienţi reintegrarea funcţională respiratorie şi digestivă a fost posibilă; 10 pacienţi au prezentat tulburări fonatorii şi 8 paralizie recurenţială unilaterală. La 9 pacienţi s-a produs proliferarea ţesutului conjunctiv care a închis orificiul superior laringian, ceea ce a determinat menţinerea traheostomei.

CONCLUZII

Reconstrucţia faringo-laringo-esofagiană la pacienţii cu stenoză faringo-laringo-esofagiană post-caustică are ca scop reintegrarea funcţională respiratorie şi digestivă.

Din observaţiile noastre am constatat că intervenţiile reconstructive trebuie efectuate la cel puţin 6 luni de la producerea ingestiei, deoarece stabilitatea unui proces cicatricial are loc în acest interval de timp (după unii autori 12 luni).

Lambourile cutanate deltopectorale au fost utilizate pentru reconstrucţia laringo-faringiană.

Lamboul cutanat fiind subţire şi uşor pliabil poate fi folosit foarte bine pentru reconstrucţia vestibulului laringian. Când leziunea cicatricială depăşeşte vestibulul laringian ajungând la glotă, reconstrucţia laringelui prezintă dificultăţi majore; pacientul rămâne purtător de canulă traheală.

În cazurile în care este interesat numai hipofaringele se practică faringoplastie cu tub digestiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Costinescu N, Dinu C, Preda Z. Tratamentul chirurgical al stenozelor cicatriceale de hipofaringe şi esofag cervical. *Comunicare U.S.S.M.* sept. 1971.
2. Costinescu V, Ćobzeanu MD, Dinu C. Larynx reconstruction with delto-pectoralis cutaneous flaps in laryngo-pharyngo-esophageal stenosis after the ingestion of the caustic substances. Congres ORL Sydney, 1997.
3. Trotoux J, Germain M, Bonfils M. Les lambeau chinois dans la chirurgie de rattrapage. *Ann Oto-Laryng* 1989; 106: 354-359.
4. Mamede M, Leite G. Pharyngolaryngeal lesions caused by caustic substances. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001; 67 (1): 94-99.
5. Gaillard L, Seneclause S. Reeducation des troubles du la deglutition du carrefur pharyngo-esophagien. *Journal d'ORL* 1990; 6-7: 333-334.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. III, nr. 1

EVALUAREA INDICELUI DE REZISTENŢĂ AL ARTEREI OMBILICALE ŞI NIVELULUI PLASMATIC DE ANGIOTENSINĂ II ÎN HIPERTENSIUNEA INDUSĂ DE SARCINĂ

S. Slătineanu[1], Maria Enea[2], Doina Dămăceanu[1], D.N. Şerban[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie
3 Disciplina de Fiziologie
Spitalul Clinic Universitar "Dr. C.I. Parhon" Iaşi
2 Laboratorul de Imunologie

EVALUATION OF UMBILICAL ARTERY RESISTANCE INDEX AND PLASMA ANGIOTENSIN II IN PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION (Absdtract): It has already been proven that the renin-angiotensin system has deep implications during the normal pregnancy and along with pregnancy induced hypertension. **Material and method**: We evaluated 14 third trimester pregnancies (8 normotensive and 6 hypertensive women) for body mass index, parity, age, blood pressure (BP), resistance index of the umbilical artery (RIUA), plasma angiotensin II (AngII) level. **Results**: We identified statistical significant correlations for BP with RIUA, AngII. The covariance analysis showed that the correlation was not influenced by the gestational age. **Conclusion**: AngII and RIUA have statistical significant correlations with BP but no interdependence between them was identified. **Key words:** PREGNANCY, ANGIOTENSIN, HYPERTENSION, UMBILICAL ARTERY

Studiul sistemului renină angiotensină aldosteron (SRAA) are, în Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi o tradiţie care este legată strâns de activitatea Acad. Prof. Dr. Ioan Haulică (1,2). Cercetările au fost continuate, în cadrul Laboratorului de Fiziologie de Prof. Dr. Gheorghe Petrescu (3,4,5,6,7,8), iar implicaţiile în teritoriul aparatului reproductiv au fost studiate de Prof. Dr. Corneliu Gavrilescu şi Prof. Dr. Mihai Pricop (9,10,11,12).

Există deja evaluări ale activităţii SRAA în sarcina normală şi complicată cu patologie hipertensivă, dar, surprinzător, puţine date despre eventuale corelaţii între parametrii clinici şi concentraţiile componentelor SRAA, respectiv circulaţia utero-placentară (13,14,15).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am luat în studiu 14 gravide de trimestrul al III-lea aflate în evidenţa Clincii a IV-a între 1 octombrie 2006 şi 10 februarie 2007 care au fost repartizate în două loturi: un lot martor (8 gravide) şi un lot cu hipertensiune indusă de sarcină formă uşoară (6 gravide). Nici una dintre gravide nu prezenta patologie asociată evidentă în momentul includerii. Ambele loturi au fost caracterizate din punctul de vedere al greutăţii, taliei, indicelui de masă corporală (IMC), parităţii, vârstei gravidei, vârstei gestaţionale, tensiunii arteriale, vârstei gestaţionale, *indicelui de rezistenţă* al arterei ombilicale, nivelului plasmatic al AngII.

La toate gravidele din lot s-a dozat în sângele recoltat prin puncţie venoasa angio-

tensina II prin metoda ELISA (kit 589301, Cayman Chemical Company).

Examenul ecografic a fost efectuat la Cabinetul Dr. Doina Dămăceanu, cu un aparat Medison Sonoace Pico 2006. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu ajutorul programului Statgraphics Centurion XV, versiunea 15.1.02.

REZULTATE

Tabelele I şi II ilustrează caracterizarea, din punct de vedere statistic a parametrilor luaţi în studiu.

Figurile 1, 2, 3, 4 arată repartiţia cazurilor în funcţie de valorile tensiunii arteriale sistolice, tensiunii arteriale diastolice, indicelui de rezistenţă al arterei ombilicale (IRAO) şi valorii plasmatice a angiotensinei II (AngII).

Am încercat identificarea unor posibile corelaţii între parametrii clinci şi paraclinici ai lotului studiat. Tabelul III prezintă rezultatele studiului regresiei liniare şi ale testelor ANOVA pentru fiecare pereche de parametri, conform legendei. Existenţa unei corelaţii ce a prezentat semnificaţie

TABELUL I

Caracterizarea statistică a lotului de gravide (I)

	Greutate	*Talie*	*IMC*	*Paritate*	*Vârstă*
Count	14	14	14	14	14
Average	78.2143	1.67	28.0811	1.78571	27.7857
Standard deviation	7.56692	0.0672538	2.65641	1.12171	6.21634
Coeff. of variation	9.6746%	4.02718%	9.4598%	62.816%	22.3724%
Minimum	66.0	1.54	23.3844	1.0	18.0
Maximum	88.0	1.76	32.8824	5.0	38.0
Range	22.0	0.22	9.49806	4.0	20.0
Stnd. skewness	-0.452341	-1.14916	-0.0921107	3.07441	0.33332
Stnd. kurtosis	-0.917794	-0.0442981	-0.376479	3.65482	-0.851392

TABELUL II

Caracterizarea statistică a lotului de gravide (II)

	TAS	*TAD*	*VsGestat*	*IRAO*	*ANGII*
Count	14	14	14	14	14
Average	122.857	73.9286	37.6429	0.643571	21.5714
Standard deviation	21.2779	13.4706	2.70632	0.0476537	10.9454
Coeff. of variation	17.3192%	18.2211%	7.18947%	7.40458%	50.7404%
Minimum	90.0	55.0	32.0	0.55	8.0
Maximum	155.0	90.0	41.0	0.69	38.0
Range	65.0	35.0	9.0	0.14	30.0
Stnd. skewness	-0.0572834	-0.0575141	-1.10896	-1.33764	0.0802378
Stnd. kurtosis	-1.05065	-1.35463	-0.30109	-0.376623	-1.19574

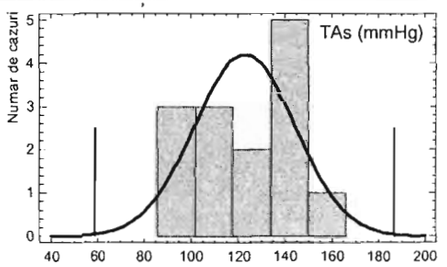


Fig. 1. TAs

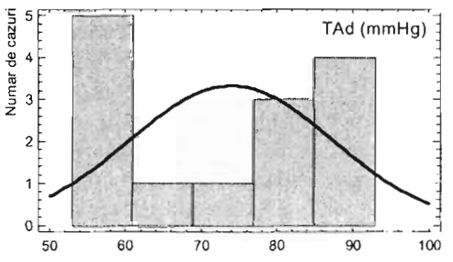


Fig. 2. TAd

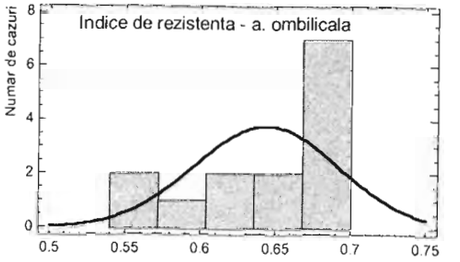


Fig. 3. Indice de rezistenţă – a. ombilicală

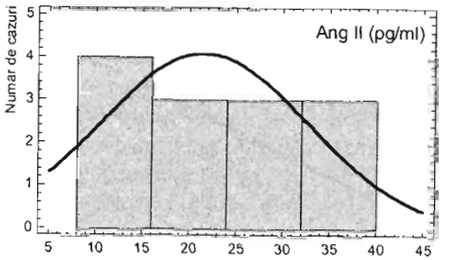


Fig. 4. AngII

TABELUL III

Rezultatele studiului corelaţiilor parametrilor studiaţi

	Greutate	Talie	IMC	Paritate	Vârstă	TAS	TAD	VsGestat	IRAO	ANGII
Greutate		0.4580	0.6270	-0.1029	-0.2017	0.3017	0.5156	-0.2589	0.4969	-0.2106
		(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)
		0.0996	0.0164	0.7262	0.4892	0.2946	0.0591	0.3714	0.0707	0.4699
Talie	0.4580		-0.4034	-0.1631	-0.5299	0.0134	-0.0849	-0.0211	-0.0144	0.0596
	(14)		(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)
	0.0996		0.1527	0.5773	0.0513	0.9636	0.7729	0.9428	0.9610	0.8397
IMC	0.6270	-0.4034		0.0200	0.2399	0.2774	0.5856	-0.2245	0.5021	-0.2521
	(14)	(14)		(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)
	0.0164	0.1527		0.9460	0.4088	0.3370	0.0278	0.4403	0.0673	0.3846
Paritate	-0.1029	-0.1631	0.0200		0.4893	-0.2302	-0.2200	0.2262	-0.0278	0.3115
	(14)	(14)	(14)		(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)
	0.7262	0.5773	0.9460		0.0758	0.4285	0.4498	0.4367	0.9250	0.2784
Varsta	-0.2017	-0.5299	0.2399	0.4893		0.2027	0.2313	0.1323	0.3975	-0.2513
	(14)	(14)	(14)	(14)		(14)	(14)	(14)	(14)	(14)
	0.4892	0.0513	0.4088	0.0758		0.4870	0.4263	0.6522	0.1593	0.3861
TAS	0.3017	0.0134	0.2774	-0.2302	0.2027		0.8233	0.0725	0.6112	-0.8878
	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)		(14)	(14)	(14)	(14)
	0.2946	0.9636	0.3370	0.4285	0.4870		<0.01	0.8054	<0.01	<0.01
TAD	0.5156	-0.0849	0.5856	-0.2200	0.2313	0.8233		-0.2962	0.8333	-0.7546
	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)		(14)	(14)	(14)
	0.0591	0.7729	0.0278	0.4498	0.4263	<0.01		0.3039	<0.01	<0.01
VsGestat	-0.2589	-0.0211	-0.2245	0.2262	0.1323	0.0725	-0.2962		-0.4904	-0.1328
	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)		(14)	(14)
	0.3714	0.9428	0.4403	0.4367	0.6522	0.8054	0.3039		0.0750	0.6508
IRAO	0.4969	-0.0144	0.5021	-0.0278	0.3975	0.6112	0.8333	-0.4904		-0.5381
	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)		(14)
	0.0707	0.9610	0.0673	0.9250	0.1593	0.0202	<0.01	0.0750		0.0472
ANGII	-0.2106	0.0596	-0.2521	0.3115	-0.2513	-0.8878	-0.7546	-0.1328	-0.5381	
	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	
	0.4699	0.8397	0.3846	0.2784	0.3861	<0.01	<0.01	0.6508	0.0472	

Coeficient de corelaţie
(Numărul de determinări)
valoarea p

statistică la nivelul de încredere 95% este subliniată în tabel. Figurile 5, 6, 7 aduc reprezentarea grafică pentru modelul obţinut prin studiul regresiei liniare pentru 3 dintre perechile de parametri la care corelaţia a avut semnificaţie statiustică.

Am efectuat, de asemenea, testul ANOVA pentru a stabili dacă, la nivelul sub-lotu-

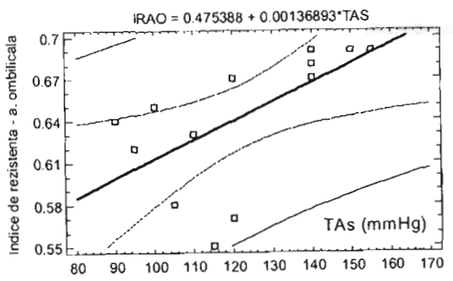


Fig. 5.

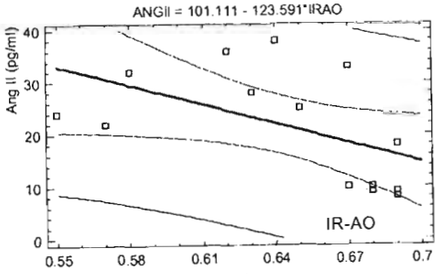


Fig. 6.

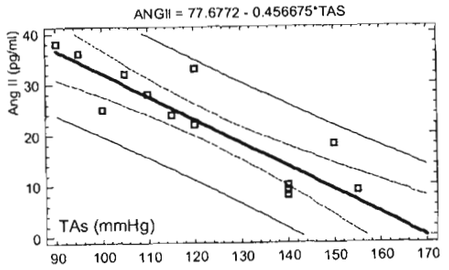


Fig. 7.

rilor de gravide normotensive, respectiv hipertensive, există vreo influenţă a AngII plasmatice materne asupra IRAO (tabelele IV şi V).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Caracterizarea statistică arată doar pentru paritate valori neobişnuite ale *skewness* şi *kurtosis* pe care le explicăm prin variaţiile abrupte ale unui parametru ce nu poate

TABELUL IV

Testul ANOVA (IRAO-AngII) la gravidele normotensive

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	59.786	1	59.786	1.97	0.2096
Residual	181.714	6	30.2857		
Total (Corr.)	241.5	7			

TABELUL V

Testul ANOVA (IRAO-AngII) la gravidele cu HTA

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	4.03333	1	4.03333	0.25	0.6402
Residual	63.3	4	15.825		
Total (Corr.)	67.3333	5			

TABELUL VI

Testul ANCOVA pentru investigarea corelaţiei AngII-IRAO după "extragerea" influenţei vârstei de gestaţie

ANCOVA Summary

Source	SS	df	MS	F	P
Adjusted means	0.02	1	0.02	25.27	0.000386
Adjusted error	0.01	11	0		
Adjusted total	0.02	12			

Test for homogeneity of regression

Source	SS	df	MS	F	P
Between regressions	0	1	0	1.76	0.214122
Remainder	0.01	10	0		
Adjusted error	0.01	11			

prezenta decât valori întregi şi într-un interval relativ restrâns

A existat o influenţă semnificativă statistică exercitată la nivelul următoarelor perechi de parametri:

- IMC – TAd
- TAs – IRAO
- TAs – AngII
- TAd – IRAO
- TAd – AngII
- IRAO – AngII

Corelaţiile formale între IMC şi greutate, respectiv între valorile sistolică şi diastolică ale TA nu prezintă, desigur, nici o relevanţă.

Testul ANCOVA arată că relaţia IRAO-TAs se menţine chiar atunci când "extragem" influenţa vârstei de gestaţie (întrucât IRAO variază funcţie de vârsta de gestaţie).

Analiza separată a gravidelor din cele două loturi (normotensive şi hipertensive) arată că, în interiorul loturilor, AngII nu exercită o influenţă care să poată fi cuantificată statistic asupra IRAO. Aceasta se poate observa în tabelele IV şi V, care prezintă rezulattele testelor ANOVA efectuate pentru cele două loturi (p are valori de 0,2096, respectiv 0,6402, deci mai mari decât 0,05).

Datorită numărului mic de cazuri, IMC nu prezintă o corelaţie semnificativă statistic cu prezenţa hipertensiunii spre deosebire de studiile care au raportat IMC ca factor de risc al patologiei hipertensive la gravidă (efectuate pe minimum 1000 de gravide).

Ceilalţi parametri clinici (paritate, vârsta gravidei) nu au exercitat influenţe semnificative statistic asupra determinărilor paraclinice ($p > 0,05$ pentru toate celelalte teste ANOVA conform tabelului III).

BIBLIOGRAFIE

1. Haulică I. *Fiziologie umană*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1989.
2. Haulică I, Petrescu G et al. New bioactive angiotensins formation pathways and functional involvements. *Rom J Intern Med.* 2004; 42 (1): 27-40.
3. Petrescu G, Haulică I. *Sistemul renină-angiotensină. De la experiment la clinică*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 2002.
4. Petrescu G, Costuleanu M et al. Contractile effects of angiotensin peptides in rat aorta are differentially dependent on tyrosine kinase activity, *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2 (3): 180-187.
5. Petrescu G, Slătineanu S, Al Kadiri N, Haulică I. Comparative study of the dipsogenic effect of synthetic angiotensin II in dogs and rats. *Rev Med Chir*1986; 90 (1): 105-110.
6. Petrescu G, Costuleanu M et al. Contractile effects of intracellularly administered angiotensin II are partially dependent on membrane receptors internalization in isolated rat aorta. *Rev Med Chir* 2001; 105 (4): 700-704.
7. Petrescu G, Gurzu B et al. Interactions between angiotensin-(1-7) and angiotensin II in isolated rat portal vein. *Rev Med Chir* 2003; 107 (1): 102-107.
8. Petrescu G, Costuleanu M et al. Pepstatin A is inducing contractile effects on isolated rat aorta rings. *Rev Med Chir* 2002; 106 (4): 741-745.
9. Pricop M. *Actualităţi în fiziologia declanşării travaliului*. Iaşi: Ed. Junimea, 1990.
10. Pricop M. *Placenta. Repere morfologice şi funcţionale*. Iaşi: Ed. Junimea. 1992.
11. Pricop M et al. *Curs de Obstetrică Ginecologie*. Iaşi: Institutul European, 2001.
12. Pricop M. Sistemul renină angiotensină la nivelul aparatului reproductiv. In: Petrescu G, Haulică I. *Sistemul renină-angiotensină. De la experiment la clinică*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 2002.
13. Walther T, Wallukat G, Jank A et al. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature, *Hypertension* 2005; 46 (6): 1275-1279.
14. Mello G, Parretti E, Gensini F et al. Maternal-fetal flow, negative events, and preeclampsia: role of ACE I/D polymorphism, *Hypertension* 2003; 41 (4): 932-937.
15. Shah DM. The role of RAS in the pathogenesis of preeclampsia, *Curr Hypertens Rep* 2006; 8 (2): 144-152.

BROŞAJUL PERCUTAN ÎN FRACTURILE HUMERUSULUI PROXIMAL

O. Alexa, B. Puha, B. Veliceasa, I. Popia
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Ortopedie Traumatologie

PERCUTANEOUS PINNING FOR PROXIMAL HUMERUS FRACTURES (Abstract): Proximal humerus fractures are relatively frequent. The are several possibilities for fixation of proximal humerus fractures: close reduction and fixation with percutaneous pinning or intramedullary rod, open reduction and fixation with tension band or a plate. Close reduction and percutaneous pinning have the advantage to be an easy technique, with good results and it is considered to be ideal in young pacients with two-part fractures. The number and the directions of the pins depend upon the number of fragments displaced, reductibility, bone quality, pacient age, other pathology asociated. Some authours consider being enough the placement of 2 or 3 ascending pins, while outhers recomands at least 4 pins, ascending and descending. Usualy we prefer the techniques in witch are used 3 ascending pins. The operative technique is presented. The most common intra-operative complication in percutaneous pinning is the possibility of damaging the adiacent neuro-vasculare structures or tendons. Post-operative complications witch may ocure are: loosing reduction, pins migrations, aseptic necrosis of humeral head, pins infection. In conclusion percutaneous pinning for proximal humerus fractures it is an easy technique with good results. In this maner are avoided large incisions to the shoulder witch can lead to aseptic necrosis of the humeral head. This technique can be used in young pacients, with good bone quality, but also in elder pacients, with ostheoporosis and other pathology asociated. In some three or four-part fractures some reduction problems can ocure, but this are rare in two-part fractures. **Key words**: PROXIMAL HUMERUS FRACTURES, PERCUTANEOUS PINNING

Fracturile extremităţii humurale superioare sunt relativ frecvente. După Hagino (1), incidenţa acestei fracturi este diferită la bărbaţi şi femei: 17, respectiv 45, de cazuri la 100 000 de locuitori. Cele mai utilizate clasificări pentru aceste fracturi sunt cea descrisă de Neer şi clasificarea AO. Posibilităţile de fixare ale fracturilor extremităţii humerale superioare sunt reprezentate de broşajul percutan, fixarea cu sârmă (hoban), fixarea cu tijă centromedulară (tija „Telegraph") sau fixarea cu placă. Dintre aceste metode terapeutice, reducerea ortopedică şi broşajul percutan prezintă avantajul de a fi o tehnică facilă, minim invazivă şi cu rezultate foarte bune în cazurile bine selectate.

INDICAŢII

Fracturile colului chirurgical de humerus se produc la două categorii de pacienţi. Prima este reprezentată de pacienţi tineri (30-40 de ani), de obicei bărbaţi, cu os de bună calitate, în urma unui traumatism important. A doua categorie este reprezentată de pacienţi vârstnici (70-80 de ani), de obicei femei osteoporotice ce au suferit un traumatism minor. Reducerea ortopedică şi broşajul percutanat este ideală pentru pacienţii tineri, cu stoc osos de bună calitate

care prezintă fracturi cu două părţi fără cominuţie. Există şi opinii diferite, cum este cea a lui Koval (2), care consideră că broşajul percutan este cea mai bună metodă de fixare la pacienţii osteoporotici. De asemenea, mai mulţi autori recomandă extinderea metodei şi în cazul fracturilor cu 3 şi 4 părţi, dar în acest caz trebuie asociate tehnici minim invazive de reducere.

INSTRUMENTAR SPECIAL ŞI IMPLANTE

Pentru realizarea osteosintezei sunt necesare broşe Kirschner ∅ 2,5 mm filetate sau fişe AO Schanz de aceeaşi dimensiune şi motor pentru inserţia broşelor.

POZIŢIONAREA PACIENTULUI

Pacientul este poziţionat în decubit dorsal pe masa radiotransparentă, cu umărul situat la marginea mesei sau puţin în afara acesteia. Unii chirurgi preferă masa în poziţia de „şezlong de plajă", angulată de la mijloc cu 30°-45°. Aparatul Rx-Tv este plasat paralel cu marginea mesei, către capul pacientului, în aşa fel încât să permită imagini de faţă şi profil ale umărului.

REDUCEREA FRACTURII

În fracturile colului chirurgical cu două părţi diafiza este deplasată anterior şi intern de către muşchiul mare pectoral. Reducerea fracturilor cu două părţi se face prin manevre ortopedice. În prima etapă, pentru a relaxa muşchiul mare pectoral, braţul se aşază pe pacientul aflat în decubit dorsal. Dacă fragmentele sunt impactate, vor fi dezimpactate prin tracţiune în ax. Pentru reducere membrul superior este dus în abducţie şi tracţionat în ax. Dacă există o rotaţie importantă a capului humeral (posibilă în fracturile cu 3 şi 4 părţi) se poate plasa un cui Steinmann ∅ 4 mm care va fi folosit pentru derotarea capului. Menţinerea reducerii se face de către un asistent care tracţionează braţul şi aplică o forţă dinspre anterior spre posterior pentru a reduce deplasarea anterioară a diafizei. Dacă reducerea este imposibilă prin manevre ortopedice aceasta se poate realiza cu o mică incizie la nivelul fracturii prin care se introduce un cârlig sau un elevator.

TEHNICA DE INSERŢIE A BROŞELOR

Numărul şi direcţia broşelor depind de tipul fracturii, calitatea osului şi preferinţa chirurgului. Nu există consens în datele din literatură în acest sens. Cel mai frecvent am folosit 3 broşe ascendente Ć 2,5 mm filetate la capăt, dar pot fi folosite şi alte configuraţii.

La 8 cm sub acromion se face o incizie de 1 cm pe faţa anteroexternă a humerusului. Cu pensa se pătrunde până la planul osos şi se îndepărtează părţile moi. Acest gest reduce riscul lezării nervului axilar. Eventual broşele se vor introduce cu ajutorul unui protector de părţi moi.

Prima broşă se introduce pe faţa anteroexternă a humerusului dinspre diafiză către capul humeral cu un unghi de 45° ascendent şi 30° posterior. Capul humeral prezintă o retroversie fiziologică; din acest motiv intrarea broşelor se va vace uşor anteroextern şi vor fi direcţionate spre posterior pentru a ajunge în centrul capului. A doua şi a treia broşă se introduc paralel cu prima pentru a forma triangulaţie în plan sagital. Între punctele de intrare a broşelor trebuie să existe cel puţin un centimetru distanţă. Dacă optăm pentru a patra broşă, aceasta se introduce dinspre trohiter către corticala internă a diafizei humerale.

Introducerea broşelor ascendente se face cu un unghi mic faţă de diafiza humerală şi din acest motiv există riscul ca broşa să alunece ascendent. Pentru a evita această situaţie recomandăm ca iniţial direcţia broşei să fie perpendiculară pe diafiza humerală şi după ce se realizează o amprentă pe os să se încline broşa în direcţia dorită.

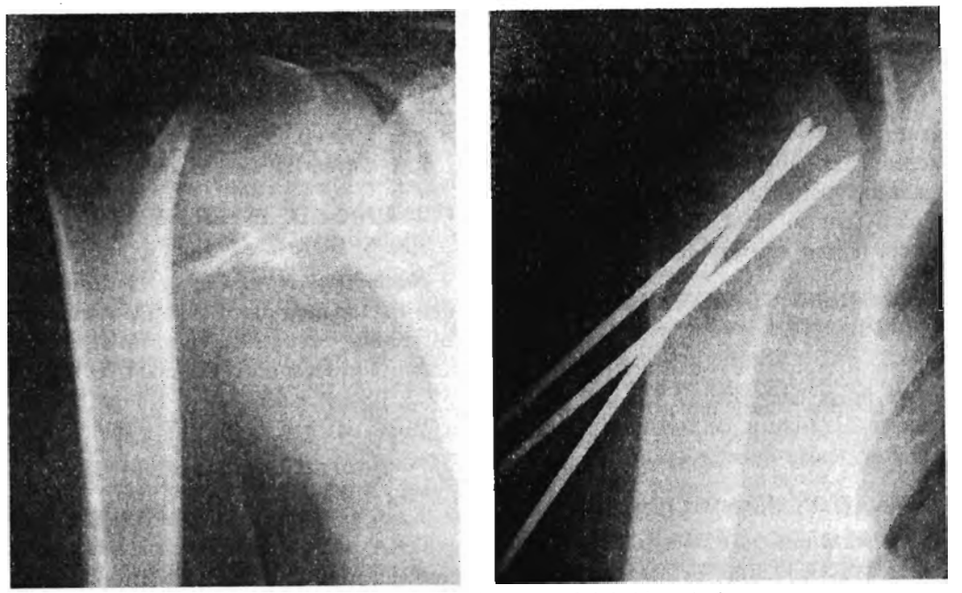


Fig. 1. Broşaj percutan în fractura colului chirurgical

La final broşele vor fi tăiate deasupra tegumentului (extragere facilă dar risc septic) sau imediat sub tegument. Pentru a evita migrarea, unii autori recomandă îndoirea broşelor.

Cazul prezentat în figura 1 este al unui pacient de 32 de ani ce a suferit o fractură cu 2 părţi cu deplasare importantă.

VARIANTE TEHNICE

Datele din literatură relevă faptul că se pot folosi o multitudine de variante tehnice în ceea ce priveşte numărul şi poziţia broşelor (fig. 2.): 2 broşe ascendente, 3 broşe ascendente, 3 broşe ascendente şi una descendentă dinspre trohiter, 2 broşe ascendente şi 2 descendente paralele sau în planuri diferite.

COMPLICAŢII INTRAOPERATORII

La inserţia percutanată a broşelor este posibilă lezarea structurilor vasculonervoase sau tendinoase adiacente. Pentru a sublinia acest risc prezentăm un studiu experimental al lui Rowles (3) care realizează broşajul percutanat în humerusul proximal a 10 cadavre, sub control radiologic conform tehnicilor acceptate. În fiecare caz au fost plasate 5 broşe: 2 externe, 2 anterioare şi una dinspre trohiter. La disecţia ulterioară autorul constată următoarele: broşele anteroexterne se aflau la o distanţă medie de 3

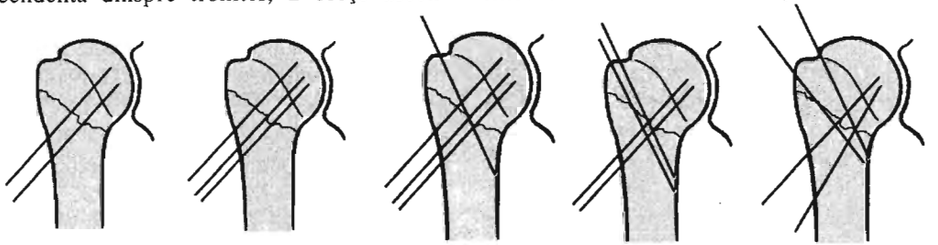


Fig. 2. Variante de broşaj percutan în fracturile humerusului proximal

mm de nervul axilar care a fost lezat în 3 cazuri şi la o distanţă medie de 2 mm de tendonul lungii porţiuni a bicepsului care a fost perforat în 3 cazuri. 4 broşe din 20 au penetrat cartilajul articular al capului humeral. Vena cefalică a fost perforată într-un caz, iar broşele plasate dinspre trohiter au ajuns la o distanţă medie de 7 mm de artera circumflexă posterioară. La rezultate similare ajunge şi Kamineni (4) care inseră broşele anterolateral în 40 de cadavre. Disecţia ulterioară a demonstrat că nervul axilar a fost lezat în 3 situaţii fapt ce conduce autorul la concluzia că plasarea broşelor trebuie făcută după un abord minim cu vizualizarea corticalei externe a humerusului şi utilizarea protectoarelor de părţi moi.

Pentru a evita aceste complicaţii sunt necesare următoarele precauţii: broşele externe trebuie să aibă punctul de intrare suficient de distal pentru a evita ramul anterior al nervului axilar; controlul radiologic va fi făcut în incidenţe multiple pentru a evita penetrarea cartilajului articular; broşele dinspre trohiter nu vor perfora cortical internă

CONDUITĂ POSTOPERATORIE

Exerciţiile de pendulare încep în prima zi postoperator. Dacă a existat o fractură a marii tuberozităţi, mobilizarea umărului va începe după 3 săptămâni. La 4 săptămâni se scot broşele şi se permit mişcările de rotaţie externă. La 6 săptămâni se permite reluarea tuturor mişcărilor umărului.

Radiografii de control se vor face la 7 şi 14 zile pentru a ne asigura că broşele nu au migrat.

COMPLICAŢII POSTOPERATORII

Pierderea reducerii este o complicaţie ce apare atunci când a existat cominuţie în focarul de fractură sau există osteoporoză marcată. Frecvenţa complicaţiei este mai mare la fracturile cu 3 şi 4 părţi faţă de cele cu 2 părţi şi este apreciată la 12-16%.

Migrarea broşelor este posibilă, mai ales atunci când nu au folosite broşe filetate. De obicei broşele migrează extern dar este posibilă şi migrarea internă a acestora. Mellado (5) prezintă un caz al unei paciente de 85 de ani tratată prin broşaj percutan care, la 10 zile postoperator, prezintă dispnee şi dureri laterocervicale. S-a constatat migrarea celor 3 broşe, 2 subclavicular şi una intratoracic, care a determinat hemotorax. Pentru evitarea acestei complicaţii, broşele trebuie îndoite la final.

Infecţia la nivelul locului de intrare a broşelor este posibilă dacă broşele nu au fost tăiate subcutanat.

Redoarea umărului este posibilă indiferent de tipul tratamentului. Pentru a evita această complicaţie este necesar un program de recuperare intens în perioada postoperatorie. Dacă redoarea este importantă, se poate indica artroliza artroscopică sau prin metode chirurgicale. Simpla mobilizare a articulaţiei sub anestezie este contraindicată deoarece există riscul de fractură iterativă.

Necroza avasculară a capului humeral este rară în fracturile cu două părţi dar posibilă în 10-14% din cazuri în fracturile cu trei părţi tratate prin broşaj percutan şi ajunge la 34% în fracturile cu patru părţi. În această situaţie artroplastia umărului rămâne singura soluţie terapeutică.

Calusul vicios de la nivelul colului chirurgical este bine tolerat inclusiv în situaţiile cu angulaţie importantă. Calusul vicios după fracturile de trohiter pot duce la „impingement" la nivelul umărului.

DISCUŢII

Configuraţia optimă şi numărul broşelor folosite pentru fixarea fracturilor de col chirurgical cu două părţi este controversată. Unii autori consideră suficientă plasarea a 2-3 broşe ascendente în timp ce alţii recomandă minim 4 broşe, atât ascendente, cât şi descendente. Durigan (6), într-un studiu experimental, evaluează stabilitatea meca-

nică a diferitelor configuraţii: grup I: 4 broşe ascendente, grup II: 3 broşe ascendente şi una descendentă, grup III: 2 broşe paralele ascendente şi 2 broşe paralele descendente, grup IV: 2 broşe ascendente şi 2 broşe descendente plasate în planuri diferite. Rezultatele au demonstrat că cel mai solid montaj este cel din grupul III.

Fenichel (7) evaluează într-un studiu retrospectiv pe 50 de pacienţi rezultatele broşajului percutan în fracturile cu 2 şi 3 părţi ale humerusului. Rezultate foarte bune au fost consemnate în 36% din cazuri şi bune în 34% (scor mediu Constant 81de puncte). Principalele complicaţiile au fost reprezentate de pierderea fixării în 15 % din cazuri; de menţionat faptul că nu a fost înregistrată nici o necroză aseptică de cap humeral. Jiang preferă utilizarea broşajului percutanat la pacienţii tineri (media de vârstă a lotului prezentat a fost de 40,4 ani). Rezultatele obţinute de autor au fost bune şi foarte bune de peste 90%. Zingg (8) pe un lot de 31 de pacienţi trataţi prin osteosinteză cu broşe percutan obţine o funcţionalitate medie a umărului de 82% cu o rată foarte mică a complicaţiilor. Yang (9) are o opinie similară, considerând că la vârstnici broşajul percutan este preferabil reducerii deschise.

Kralinger (10) studiază incidenţa necrozei aseptice la pacienţi ce au fost trataţi prin tehnici deschise versus minim invazive. Rezultatele obţinute de autor confirmă faptul că tehnicile percutanate reduc semnificativ riscul de necroză aseptică.

O opinie particulară are Hessmann (11) care, deşi recunoaşte valoarea tehnicilor minim invazive, consideră că fixarea acestor fracturi ar trebui făcută cu plăci cu stabilitate angulară care conferă o deosebită rezistenţă mecanică. În opinia autorului riscul de necroză aseptică este foarte redus dacă se folosesc tehnici de reducere indirectă.

CONCLUZII

Broşajul percutan în fracturile humerusului se realizează printr-o tehnică facilă cu rezultate bune. Se evită astfel abordurile largi la nivelul umărului care pot favoriza apariţia necrozei aseptice. Metoda este aplicabilă atât la pacienţii tineri, cu stoc osos bun, cât şi la pacienţi vârstnici, osteoporotici, cu multiple comorbidităţi. Pot exista unele dificultăţi la reducere, dar acestea sunt rare în fracturile cu două părţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nakamura T, Kishimoto H, Nose T. Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* 1999; 24 (3): 265-270.
2. Koval KJ, Blair B, Takei R, Kummer FJ, Zuckerman JD. Surgical neck fractures of the proximal humerus: a laboratory evaluation of ten fixation techniques. *J Trauma* 1996; 40 (5): 778-783.
3. Rowles DJ, McGrory JE. Percutaneous pinning of the proximal part of the humerus. An anatomic study. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A(11): 1695-1699.
4. Kamineni S, Ankem H, Sanghavi S. Anatomical considerations for percutaneous proximal humeral fracture fixation. *Injury* 2004; 35 (11): 1133-1136.
5. Mellado JM, Calmet J, García Forcada IL, Saurí A, Giné J. Early intrathoracic migration of Kirschner wires used for percutaneous osteosynthesis of a two-part humeral neck fracture: a case report. *Emerg Radiol* 2004; 11 (1): 49-52.
6. Durigan A Jr, Barbieri CH, Mazzer N, Shimano AC. Two-part surgical neck fractures of the humerus: mechanical analysis of the fixation with four Shanz-type threaded pins in four different assemblies. *J Shoulder Elbow Surg* 2005; 14 (1): 96-102.

7. Fenichel I, Oran A, Burstein G, Perry Pritsch M. Percutaneous pinning using threaded pins as a treatment option for unstable two- and three-part fractures of the proximal humerus: a retrospective study. *Int Orthop* 2006; 30 (3): 153-157.
8. Zingg U, Brunnschweiler D, Keller H, Metzger U. Percutaneous minimal osteosynthesis of fractures of the proximal humerus in elderly patients. *Swiss Surg* 2002; 8 (1): 11-14.
9. Yang L, Li B, Pan XY, Li C, Huang JW, Wang ZW et al. Percutaneous reduction and fixation of osteoporotic fractures for the proximal humerus in a geriatric population. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2006; 44 (12): 830-832.
10. Kralinger F, Irenberger A, Lechner C, Wambacher M, Golser K, Sperner G. Comparison of open versus percutaneous treatment for humeral head fracture. *Unfallchirurg* 2006; 109 (5): 406-410.
11. Hessmann MH, Rommens PM. Osteosynthesis techniques in proximal humeral fractures. *Chirurg* 2001; 72 (11): 1235-1245.

NOUTĂŢI

ASPIRINA ÎN DOZE CARDIOPROTECTOARE ŞI RISCUL COMPLICAŢIILOR GASTROINTESTINALE RAPORT RISC/BENEFICIU

Bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de morbiditate şi mortalitate în Europa şi America de Nord. Acest fapt a constituit un argument pentru necesitatea identificării factorilor de risc cardiovasculari şi efectuarea de studii bine documentate care precizează că administrarea de doze mici de aspirină pe termen lung scade riscul infarctului de miocard cu 25-30% indiferent de riscul bazal de accidente coronariene acute. De asemenea este cunoscut riscul complicaţiilor gastrointestinale (hemoragii, perforaţii) la persoanele consumatoare cronic de antiinflamatorii nesteroidiene; chiar şi pentru dozele mici de aspirină, complicaţiile gastrice sunt deosebit de frecvente la persoanele peste 60 de ani, la cei cu antecedente ulceroase sau complicaţii ale bolii ulceroase, administrarea concomitentă de steroizi sau anticoagulante, asocieri sau doze mari de antiinflamatoare. Cele mai multe studii au analizat şi au pus în balanţă beneficiile cardiovasculare şi riscul complicaţiilor gastrointestinale în tratamentul cronic cu aspirină având ca punct de referinţă factorii de risc cardiovasulari individuali. Diaz şi Rodriguez şi-au propus să analizeze raportul risc/beneficiu prin caracterizarea profilului de risc gastrointestinal la consumatorii cronic de aspirină în doze cardioprotectoare. Şi evaluarea riscului complicaţiilor gastrointestinale în funcţie de acest profil. Evaluând bazele de date din Anglia şi Spania, autorii au constatat că 60% din pacienţii trataţi cu aspirină sunt peste 60 de ani, 4-6% din pacienţi aveau antecedente ulceroase şi peste 13% utilizau şi alte antiinflamatorii. Riscul mediu evaluat al complicaţiilor gastrointestinale a fost de 5‰/an cu mortalitate de 5-10%. Autorii atrag atenţia asupra necesităţii evaluării individuale a raportului risc-beneficiu înaintea indicării tratamentului cronic cu aspirină, subliniind că în acord cu principiul de bază al medicinii - do not harm - riscul mare de complicaţii gastrointestinale nu justifică tratamentul cronic cu aspirină la un pacient cu risc cardiovascular redus (Hernandez Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirine users and their excess risk of upper gastrointestinal complication. *BMC Med* 2006; 4: 22-27).

Camelia Cojocaru

METODE DE EXPLORARE A VOCII LA SOLIŞTII PROFESIONIŞTI

M.D. Cobzeanu[1], Daniela Rusu[1], Paula Ciochină[2], V.L. Drug[3], Al.D. Ciochină[4], Liliana Michels[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica O.R.L. 1
3 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Facultatea de Bioinginerie medicală
4 Disciplina Fiziologie
Universitatea de Arte "G. Enescu" Iaşi
Facultatea de Compoziţie, Muzicologie, Pedagogie muzicală şi Teatru
2 Disciplina de Cunoştinţe Muzicale - Canto
5 Clinica O.R.L. Tübingen

VOICE EXPLORATORY METHODS INTO PROFESSIONAL VOCAL SINGERS (Abstract): The aims of this study was to evaluated methods of voice explored to professional vocal singers. The modern methods microlaringoscopy, stroboscopy, electroglottography are presented and comparativelly evaluated with classic explorations, as directe and indirecte laringoscopy. **Key words**: MICROLARINGOSCOPY, STOBOSCOPY, ELECTROGLOTTOGRAPHY, VOCAL SINGERS

Vocea reprezintă unul din sistemele importante ale vieţii de relaţie şi, în acelaşi timp, obiectul muncii în cazul soliştilor vocali profesionişti.

Prezentarea principalelor metode de investigaţie a vocii reprezintă mijlocul cel mai eficient în depistarea şi rezolvarea disfoniilor, prin care se realizează menţinerfea în condiţii normale şi performante ale cântului.

În general se porneşte de la ideea că diferiţi factori de mediu sau individuali patologici pot influenţa negativ performanţele vocale. Pentru înţelegerea mecanismului fonaţiei şi al apariţiei disfoniilor ce trebuie cercetate şi care reprezintă obiectul lucrării este necesar prezentarea câtorva noţiuni de anatomie şi fiziologie a vocii.

Noţiuni anatomice

Aparatul respirator format din căile aeriene superioare şi inferioare acţionează în schimburile gazoase prin actul inspirului şi expirului, plămânii acţionând ca o cameră de aer, restul elementelor constitutive ca bronhii, trahee, laringe, fose nazale respectiv cavitate bucală funcţionând ca şi căile de captare şi transmitere a aerului.

Organul principal al fonaţiei îl reprezintă laringele, în special prin corzile vocale, ce datorită în special contracţiilor muşchilor intrinseci (adductori, abductori şi în special tensori ai corzilor vocale) participă la realizarea vocii.

Aerul expirat din căile respiratorii joase (trahee, bronhii, pulmoni) este împins în faringe, cavitate bucală şi fosele nazale ce reprezintă adevărate cavităţi de rezonanţă ce amplifică şi consolidează volumul şi timbrul vocii.

Aceste elemente anatomice prezintă o

TABELUL I

Conexiuni simplificate între aspectele fiziologice, acustice şi auditive ale sunetului

Genetic (fiziologic)	Acustic	Perceptiv (auditiv)
Toate deviaţiile de la modul normal de vibraţie a corzilor vocale şi a surselor adiţionale de sunet	Zgomot în sunetul vocal	Răguşeală
Neregularităţile în vibraţiile corzilor vocale şi a surselor adiţionale de sunet	Zgomot cauzat de vibraţiile aperiodice în sunetul vocal	Voce aspră
Lipsa de închidere a corzilor vocale	Zgomot cauzat de turbulenţa aerului expirat	Voce mierată

vascularizaţie şi inervaţie proprie ce participă la formarea vocii.

Modificările structurilor anatomice determinate de diverşi factori duc la producerea disfoniilor şi la scăderea calităţii vocii, cu implicaţii negative în special la soliştii profesionişti.

Noţiuni de fiziologia vocii

Principalele elemente implicate în fonaţie sunt puse într-o mişcare oscilatorie prin presiunea aerului expirat.

Oscilaţiile sunetului determină tonurile vocii.

Oscilaţiile corzilor vocale sunt determinate de forţele mioelastice şi aerodinamice realizând un sistem autoreglabil.

Modificările în presiunea subglotică şi în tensiunea corzii vocale determină sunetul vocal. Spaţiul supraglotic modifică sunetul vocal produs de corzile vocale prin efectul de modelare şi modulare. Orice leziune a acestui spaţiu influenţează calitatea şi intensitatea structurii tonurilor parţiale ale sunetului primar.

Formarea vocalelor şi consoanelor sunt explicate de modificările spaţiilor de rezonanţă, de ajustarea şi schimbarea formei de mişcare a limbii.

Aprecierea vocii umane este dificilă, în funcţie de metoda de observare, numai o parte a funcţiei vocale putând fi observată.

Wendler a grupat într-un tabel relaţiile dintre aspectele fiziologice acustice ale sunetului vocal (tab. I).

Corzile vocale reprezintă un obiect oscilant ce oscilează constant şi periodic în timpul expirului.

Mişcările corzilor vocale sunt rapide şi nu pot fi observate cu ochiul liber în laringoscopia indirectă, necesitând aplicarea stroboscopiei.

MATERIAL ŞI METODĂ

Examinarea funcţiei vocale, diagnosticul leziunilor cât şi identificarea disfoniilor organice şi funcţionale se realizează prin mai multe explorări, cel mai bine prin utilizarea videostroboscopului.

Evaluarea modificărilor funcţionale ale vocii se bazează atât pe aprecierile auditive cât şi pe observarea vibraţiilor corzilor vocale.

Tipuri de examinări necesare în evaluarea funcţiei vocale

1. Laringoscopia indirectă ce se face cu oglinda laringiană, poziţionată pe baza

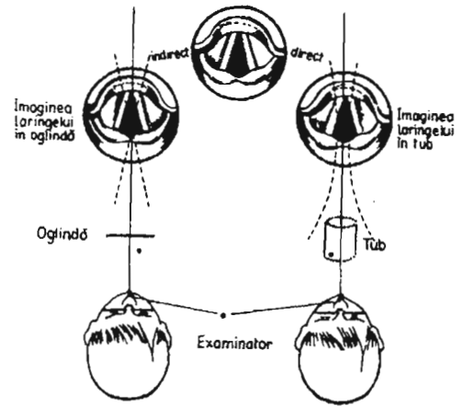


Fig. 1. Laringoscopia

luetei şi prin dirijarea fascicolului de lumină cu o oglindă frontală se poate vizualiza baza limbii, hipofaringele respectiv laringele.

2. Laringoscopia directă reprezintă o manevră efectuată în general cu anestezie generală, cu laringoscopul rigid sau flexibil la care se poate adapta şi un microscop (fig. 1).

3. Microlaringoscopia în suspensie este importantă în studiul endolaringelui cu precizarea tipului şi întinderii lezionale. Permite atât prelevarea biopsiei cât şi rezolvarea terapeutică.

Examenul funcţional al laringelui se realizează prin:

4. Stroboscopie ce vizualizează mobilitatea corzilor vocale urmată de înregistrarea lor prin videostroboscopie. Modificările de mobilitate pot fi datorate unor afecţiuni inflamatorii, tumorale dar şi funcţionale.

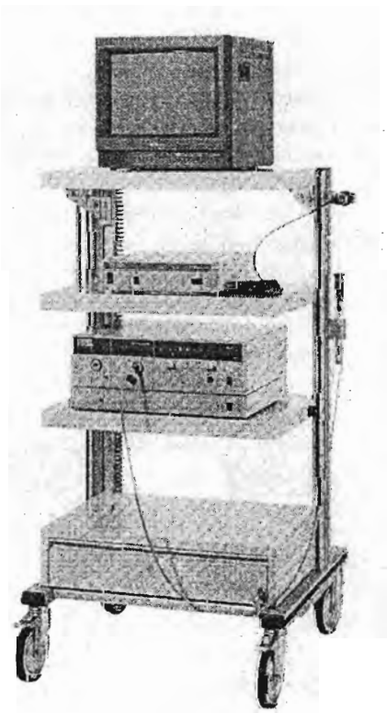
5. Electroglotografia înregistrează potenţialele de acţiune neuromusculară la nivelul corzilor vocale, arătând imobilitatea lor în diferitele leziuni organice şi funcţionale (fig. 2).

Modificările organice ale corzilor vocale determină modificarea funcţională a vocii. În disfoniile funcţionale, afectarea vocală se face în hiperfuncţie (amplitudine mică) sau hipofuncţie (amplitudine largă).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Studiul variaţiilor vibratorii ale corzilor vocale este important de efectuat la cântăreţi şi în special la cei profesionişti la care vocea este suprasolicitată.

Există diferenţe privind caracteristicile corzilor vocale legate de elasticitate, vâscozitate, volum, tensiune ce pot determina mişcări asimetrice cu influenţare directă asupra tonalităţii şi amplitudinii vocii. Se examinează astfel periodicităţile şi regularităţile ciclurilor succesive ale corzilor vocale.



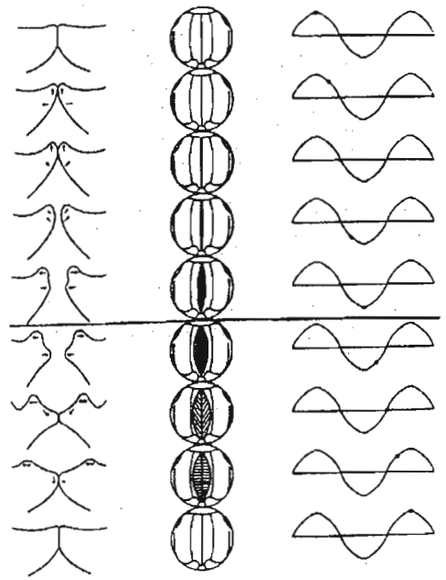


Fig. 2. Electroglotografia

Vocea umană reprezintă o combinaţie complexă de oscilaţii acustice a căror amplitudine este legată de caracteristicile glotei. Caracteristica sunetului este aceea că reprezintă o superpoziţie de oscilaţii sinusoidale.

Acustic, tonurile parţiale ale sunetului sunt alcătuite dintr-un spectru armonic. Analiza sunetului trebuie să arate proporţia între tonurile parţiale armonice şi disarmonice. Afectarea tonului vocii determină deci disfonia. Volumul şi frecvenţa sunetului se pot înregistra, examinarea incluzând volume vocale tip piano, mezzoforte, forte etc.

Caracteristicile disfoniilor hipokinetice sunt închiderea glotică strânsă, amplitudinea vibraţiei fiind scăzută ca şi ondulaţia. În aceste disfonii, închiderea glotei este incompletă, cu o amplitudine scăzută vocală.

Se întâlnesc în diferite leziuni inflamatorii sau tumorale laringiene şi sunt obiectivate cel mai bine prin examinările videostroboscopice.

CONCLUZII

1. Examinările laringiene şi ale vocii sunt multiple şi complexe, ele putând diferenţia disfoniile funcţionale de cele organice.

2. Videostroboscopia reprezintă cea mai importantă metodă în evaluarea funcţiei vocale alături de electroglotografia.

3. Colaborarea cu Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie a permis prin explorări complexe reprezentate de pH-metrie, manometrie, endoscopie digestivă superioară, evidenţierea implicării refluxului gastroesofagian (RGE) şi a celui faringolaringian (RFL) în geneza disfoniilor.

4. Măsurarea lărgimii amplitudinii şi tonusului corzilor vocale, ca şi studiul disfoniilor, este facilitată prin folosirea videostroboscopiei, metodă uşor de aplicat, cu fidelitate maximă dar şi care prezintă un grad de subiectivitate din partea examinatorilor.

5. Criteriile tehnicilor de investigaţie clinică a vocii trebuie să fie non invazive, să nu creeze disconfort pacienţilor, să fie uşor de aplicat, repetabile pentru evaluara tratamentului disfoniilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Ataman Tr. *Examinarea oto-rino-laringologică*. Bucureşti: Ed. Tehnică, 2003.
2. Biesalski P, Frank KF. *Phoniatrie – Pädaudiologie*. Stuttgart: Thieme, 1982.
3. Cobzeanu MD. *Curs de patologie otorinolaringologică şi cervico-facială*. Iaşi: Ed. PIM, 2003.
4. Colton RH, Woo P. Measuring vocal function. In: Rubin JS et al. editors. *Diagnosis and Treatment of Voice Disorders*. Tokyo: Igaku-Shoin, 1995, 290-315.
5. Hirano M, Bless DM. *Videostroboscopie. Examination of the Larynx*. San Diego: Singular Publishing Group, 1993.
6. Karnell MP. Synchronized videostroboscopy electroglottography. *J Voice* 1989; 3: 68-75.
7. Kitzing P. Stroboscopy, a pertinent laryngological examination. *Otolaryngol* 1985; 14: 151-175.

FORMA ERITROCITULUI - O ANALIZĂ BIOFIZICĂ

V. Rusu[1], Diana Lăcătuşu[2], Irena Răileanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biofizică şi Fizică Medicală
Facultatea de Bioinginerie
2 Disciplina de Biofizică

RED CELL SHAPE - A BIOPHYSICAL ANALYSIS (Abstract): Red cells have three main characteristics: specific shape - discoidal, deformability and aggregability. To give an explanation for his specific shape there are two ways: a) one, use hypothesis from mechanics, as: interfacial pressure, stress, deformability; b) the other way try to explain it by using data from molecular structure of biomembrane and cytoskeleton who are responsible of specific interactions between molecules. First direction was supported by many models, interesting but unrealized some of them because the theories from macroscopic mechanics wasn't well supported. The second direction, even more interesting then the first, was the subject of many studies but none of them gives a complete explanation for this particular shape of red cells. In present, there are many artificial data obtained experimental or in relation with pathological states. In our opinion, sustained also of literature data, the Helfrich's model is the most truthlike. After 1970, W. Helfrich tries to give an explanation of the particular shape of red cells, based on the curvature of elasticity and the grade of filled with hemoglobin. This model was proved also by experimental data, using "simplified red cells", and has also many others extensions. In the same direction are the studies of T.M. Fischer who describes a shape memory of human red blood cells, sustained experimental. **Key words**: RED CELL SHAPE, HELFRICH'S MODEL, MEMBRANE CURVATURE ELASTICITY, SHAPE MEMORY OF HUMAN RED CELLS

De mai bine de un secol, eritrocitele reprezintă un model de studiu, care a permis observarea pentru întâia oară a unor fenomene şi structuri ce au depăşit larg interesul direct în cunoaşterea acestei celule specializate, considerată uneori, cu totul incorect, drept un "sac cu hemoglobină" sau "o celulă în agonie".

Faptul că eritrocitul este o celulă complexă este probat prin identificarea şi izolarea la nivelul său a peste 140 enzime. Cunoaşterea structurii moleculare şi a funcţiilor eritrocitare permite, de aceea, înţelegerea unor procese care depăşesc larg aria de interes aparent restrictiv prin destinul fiziologic al acestei celule. Afirmaţia este probată de faptul că o serie de momente fundamentale din evoluţia biologiei moleculare şi a medicinii ultimelor decenii au ca punct de pornire hematia. Dintre acestea amintim doar două: cunoaşterea structurii spaţiale a hemoglobinei, care a modificat radical modul de înţelegere a organizării şi funcţiei proteinelor, iar, în mod particular, pentru evoluţia medicinii contemporane, conturarea conceptului de *boală moleculară* (1,2,3).

Eritrocitul s-a consacrat, de asemenea, ca modelul experimental cel mai utilizat în studiul biomembranelor. De aceea, membrana plasmatică a globulelor roşii umane este mai bine cunoscută decât oricare altă biomembrană a eucariotelor. Această preferinţă pentru cercetarea membranei eritrocitare se datorează unor raţiuni de ordin experimental. De asemenea, hematia se comportă, în multe cazuri, ca o celulă de rezonanţă a cărei cercetare de dovedeşte utilă în clarificarea patogeniei moleculare a multor boli sau în utilizarea ca indicator (marcher) al unor modificări patologice (3).

Dintre caracteristicile proprii hematiei, studiul formei, al deformabilităţii şi al agregării eritrocitare este de mare importanţă îndeosebi pentru rolul acestora în determinismul proprietăţilor reologice ale sângelui.

În continuare ne vom referi la forma eritrocitului în explicarea căreia s-au confruntat două tendinţe: a) utilizarea unor concepte din mecanică, exprimate în termenii de tensiune interfacială, stres, deformare; b) utilizarea datelor de biologie moleculară a celulei şi considerarea formei eritrocitare ca un rezultat al interacţiunilor specifice dintre molecule.

Prima tendinţă de explicare a formei s-a concretizat prin mai multe modele, interesante dar criticabile, deoarece conceptele utilizate, aparţinând mecanicii macroscopice, nu sunt confirmate convingător prin studiul mecanicii microscopice. Un macromodel popular aparţine lui B.S. Bull (4), care a reuşit să reproducă satisfăcător o serie de transformări sferă-disc, vizibile la eritrocit în cazul manipulării osmotice. Modelul constă dintr-o reţea sferică de hexagoane şi pentagoane, având ca muchii tije cuplate câte trei de un pivot, astfel încât să se poată roti liber. Inclusă într-un înveliş de polietilenă, reţeaua ia o formă biconcavă imediat ce presiunea exercitată din exterior devine mai mare decât cea din interior. Se obţine astfel o formă asemănătoare cu a discocitului eritrocitar. S-a susţinut intervenţia unui mecanism similar în cazul determinării formei eritrocitare, proteinele integrale ale membranei fiind considerate echivalentul pivoţilor. Totodată, când presiunea din afara mediului în care este introdus sacul de polietilenă scădea lent, modelul îşi modifica forma într-o manieră analogă hematiei supusă la modificări osmotice.

Regularitatea formei eritrocitului normal a tentat la realizarea unor modele matematice. Cele mai cunoscute modele de acest tip sunt: a) modelul inelelor al lui Cassini, constând dintr-o serie de curbe cu proprietatea constanţei produsului distanţelor dintre două puncte fixe; b) modelul picăturii de lichid, care propune pentru jumătate din secţiunea discocitului profilul unei picături de lichid ce se desprinde de la nivelul extremităţii inferioare a unui tub capilar (16,17).

A doua direcţie constând în explicarea la nivel molecular a formei eritrocitului uman a fost deschisă de M. Nakao et al., care au atestat rolul ATP în menţinerea formei biconcave a hematiei, au fost întreprinse numeroase studii cu ocazia cărora au fost detectate cu claritate un număr de etape în modificările de formă ale celulei. Acestea evoluează invariabil în două direcţii: 1) forma echinocitară, când hematiile prezintă spiculi; 2) forma stomatocitară, când globulele roşii devin uniconcave. Pentru ambele transformări au fost stabilite stadii convenţionale, cele mai cunoscute studii fiind întreprinse de N. Mohandas et al. Ei au reuşit stadializarea variaţiilor de formă prin creşterea progresivă în mediul de incubare a hematiilor, a numărului de molecule ale unui derivat anionic de fenotiazină pentru echinocitoză, şi, respectiv, ale unui derivat cationic de fenotiazină pentru stomatocitoză. În ambele cazuri deformările sunt reversibile după reincubarea hematiilor în mediu fiziologic, după cum în ambele situaţii dacă se creştea în continuare concentraţia moleculelor agentului deformant se ajungea la sferocitoză. Sferocitul reprezintă o deformare ireversibilă, care se încheie cu distrugerea hema-

tiilor (hemoliză). Nu trebuie să se considere schimbarea de formă ca necesară în procesul de eliberare a hemoglobinei, deoarece hemoliza se poate produce şi fără modificarea globului roşu (15). Aceste date, ca şi studiile prin microscopie electronică cu baleiaj, i-au servit lui Marcel Bessis la elaborarea unei clasificări raţionale a modificărilor de formă ale globulelor roşii (7).

După descoperirea alterărilor de formă consecutive depleţiei metabolice s-a constatat că aceleaşi modificări pot fi induse de către o serie de agenţi anionici amfifili. Pentru exemplificarea transformărilor determinate de moleculele amfifile, M.P. Sheetz şi S.J. Singer au formulat ipoteza dublului strat cuplat, conform căreia forma celulei rezultă funcţie de ariile relative ale foiţelor lipidice internă şi externă ale membranei. Substanţele anionice amfipatice, intercalate exclusiv în foiţa externă a dublului strat lipidic, produc o creştere a ariei la acest nivel în raport cu foiţa internă. Aceasta va conduce la apariţia unor protruziuni tipice, pe suprafaţa externă a membranei eritrocitare; aşa se explică geneza spiculilor caracteristici echinocitului. Dimpotrivă, cationii amfipatici, acumulaţi în stratul intern lipidic, produc o sporire a ariei foiţei interne a membranei, relevată prin apariţia invaginărilor şi stomatocitoză (18).

După descrierea amănunţită a citoscheletului membranei, mulţi cercetători au fost tentaţi să considere această structură determinantul major, dacă nu exclusiv, al formei eritrocitare. Astfel, s-a demonstrat că viscozitatea membranei şi mobilitatea laterală a componentelor, în speţă a proteinelor, este reglată de acest complex molecular. Prin studiul efectelor Mg^{2+}-ATP şi fosfatazei asupra fantomelor eritrocitare s-a conchis implicarea fosforilării spectrinei în alterarea reţelei citoscheletului, prin fenomene de agregare - dezagregare ale acesteia. Deoarece fosforilarea-defosforilarea proteinelor este recunoscută de mult timp ca un mecanism important în controlul activităţilor metabolice, este posibil ca acelaşi proces să opereze la nivelul membranei eritrocitare. Membrana hematiei conţine ambele tipuri de proteinchinaze, atât cea cAMP-dependentă cât şi cea independentă. Fosforilarea spectrinei este catalizată de enzima cAMP independentă. Studii pe celule intacte marcate cu ^{32}P-ortofosfat, sau pe fantome incubate cu ^{32}P-ATP au arătat doar o fosforilare a unei subunităţi din banda 2 a spectrinei, corespunzând polipeptidului CNBr de 1900 daltoni.

Din experimentele menţionate rezulta că modificările metabolice ale formei sunt legate de fosforilarea proteinei structurale majore, spectrina, pe calea chinazei cAMP-independentă, acţionând în opoziţie cu fosfataza. În acord cu acest model, defosforilarea spectrinei ar provoca o rearanjare a citoscheletului şi contracţia foiţei interne a membranei, cu formarea consecutivă de echinocite. Ulterior însă, o serie de experimente nu au confirmat această supoziţie. Pe de altă parte, o dată cu posibilitatea examinării detaliate a eritrocitelor la microscop se putea presupune că forma de discocit era susţinută de o „stromă" internă. Micrografiile electronice nu au oferit însă nici un argument în favoarea existenţei unei astfel de structuri (1).

De dată recentă s-a consacrat un nou mod de abordare a explicării formei globulului roşu pe baza unor concepte fizice şi biofizice simple (11,12,13). Astfel, eritrocitul poate fi considerat ca un obiect alcătuit dintr-o membrană omogenă, conţinând un fluid, soluţia de hemoglobină. Grosimea membranei sale este de 5-7 nanometri, adică de circa o mie de ori mai mică decât diametrul celulei. Geometric, globulul roşu seamănă cu un balon de fotbal dezumflat cu circa 40% din volumul total. Cu alte cuvinte, eritrocitul conţine doar 60-65% din volumul maxim posibil de soluţie de hemoglobină. Unui astfel dc balon i se pot da un

număr infinit de forme diferite, or eritrocitul nu are decât o singură formă.

În condiţiile umplerii parţiale se poate defini noţiunea geometrică de grad de umplere. Pentru o hematie de arie A şi de volum intern V, nivelul de umplere τ este $6(\sqrt{\pi})V/A^{3/2}$. Pentru o sferă de rază R, al cărei volum V este egal cu $(4\pi R^3)/3$ iar aria A este $4\pi R^2$, τ este egal cu 1. Cu alte cuvinte, sfera posedă nivelul de umplere maxim. De altfel, se ştie că pentru o arie A dată, cel mai mare volum posibil este sferic. Globulul roşu uman are un volum V de circa 90 μm^3 şi o arie A de circa 140 μm^2, iar nivelul său de umplere τ reprezintă 0,65. Dar această valoare singură nu explică forma discoidală.

O dată gradul de umplere cunoscut, selecţia formei unei hematii corespunde unei valori minime a unei mărimi denumită energie de curbură. Intuitiv membrana eritrocitară poate fi comparată cu o placă subţire, de exemplu o foaie de hârtie care poate fi întinsă (etirată) cu dificultate (fiind incompresibilă) dar este uşor pliabilă. Condiţia de modificare a formei hematiei constă în distribuirea la nivelul curburii a unei energii totale cât mai reduse. Totodată, această reducere la minim a energiei de curbură trebuie să respecte două restricţii: aria şi volumul eritrocitului să fie constante.

Pe o suprafaţă se definesc două curburi denumite principale. De exemplu, pe un balon de rugby se disting curbura de-a lungul axei mari şi axei mici. Cantitatea $H = 1/R_1 + 1/R_2$, unde R_1 şi R_2 sunt cele două raze de curbură, măsoară curbura medie a unei suprafeţe. Cu cât această cantitate este mai mare, energia pentru curbarea obiectului este mai crescută.

Membrana globulului roşu este presupusă omogenă în grosimea sa şi ca urmare, în principiu nu există diferenţe semnificative între interiorul şi exteriorul membranei. Curbarea unei foi de hârtie cu versoul spre interior sau spre exterior necesită aceeaşi energie. Or, în cursul celor două operaţiuni semnul curburii medii se schimbă. Energia E este aceeaşi în cele două cazuri şi depinde de pătratul curburii medii H (v. mai sus) adică $E = k\int H^2 dA$. Curbura medie H este o cantitate intrinsecă invariantă, adică independentă de coordonate. Ceea ce face ca această cantitate să fie adecvată calculului energiei. Energia E are o proprietate remarcabilă: termenul H^2dA este fără unitate, deoarece reprezintă produsul unei lungimi la pătrat (aria dA) cu inversul unei lungimi la pătrat (H^2). În consecinţă, deoarece E este o energie, k se exprimă sub forma unei energii, denumită rigiditate de curbură

O consecinţă importantă a absenţei dimensiunii H^2dA este independenţa de energie a oricărei forme homotetice. Menţionăm că homotetia permite reducerea sau mărirea unei figuri într-o proporţie dată. Cu alte cuvinte, dacă au forme identice, un eritrocit cu diametrul de 4 μm necesită aceeaşi energie de curbură ca un eritrocit cu diametrul de 12 μm. Aşa se explică de ce, deşi talia globulelor roşii variază semnificativ de la o specie la alta, formele de la o specie animală la alta vor fi identice la acelaşi grad de umplere cu hemoglobină. Prin urmare, gradul de umplere cu hemoglobină reprezintă un parametru pertinent pentru determinarea formei. Acest model, în care se asociază energia de curbură şi gradul de umplere, a fost dezvoltat de W. Helfrich după 1970 (10,14).

Practic forma este obţinută fixând gradul de umplere şi căutând acea formă care reduce la minimum energia de curbură. Pentru $\tau = 1$ forma aşteptată este sfera, dar ce se întâmplă când τ diminuă? Se obţin forme variate de elipsoide, mai mult sau mai puţin alungite, ca şi stomatocite, caracterizate printr-o simplă invaginare. Pentru gradul de umplere τ egal cu 0,65, forma cărei îi corespunde o energie de curbură minimă, se obţine discul biconcav eritrocitar. Sub 0,6 forma stabilă este stomatocitul, puţin adaptat la trecerea printr-un por

microscopic. O deficienţă în hemoglobină şi deci un grad de umplere mai redus, este plauzibil să determine forme puţin adecvate pentru circulaţia normală a eritrocitelor. Cazul drepanocitozei (denumită şi anemie falciformă sau siclemie) este particular şi nu se supune abordării conforme ideilor lui Helfrich. Forma mai mult sau mai puţin tipică de seceră pe care o au hematiile în această boală este consecinţa particularităţilor mediului intern eritrocitar. În acest caz hemoglobina se asamblează într-o reţea de fibre sub forma unui gel rigid. Ca urmare, în căutarea formelor de echilibru trebuie să se ţină seama de deformarea elastică a gelului.

Faptul că proteinele asociate membranei nu au rol în determinarea diferitelor forme eritrocitare este probat şi experimental pe "globule roşii simplificate" fabricate în laborator. Aceste globule simplificate sunt vezicule cu peretele alcătuit din fosfolipide, adică lipozomi, la nivelul cărora poate fi obţinută o variaţie a gradului de umplere prin introducerea în interiorul lor a unor molecule ca, de exemplu, glucoza. Moleculele determină un şoc osmotic, care antrenează o "fugă" a apei conţinută în veziculă spre exteriorul acesteia. În acest mod poate fi obţinută întreaga serie de forme prezise de model.

Au fost propuse mai multe extensii ale modelului Helfrich. Una dintre ele susţine ideea de curbură spontană fondată pe asimetria membranei. Într-un globul roşu, proteinele nu sunt dispuse simetric de o parte şi de alta a membranei, astfel încât o suprafaţă este mai uşor compresibilă, iar cealaltă mai uşor etirabilă. Rezultă o anumită curbură spontană, iar în funcţie de reducerea la minimum a acestei energii pot rezulta forme noi.

O altă extensie, mai recentă, ţine seama de elasticitatea membranei globulului roşu datorită reţelei de proteine componente ale scheletului membranei. Să ne imaginăm membrana cuprinsă într-o plasă (fileu) elastică alcătuită din proteine, astfel încât o modificare locală a morfologiei antrenează o etirare sau o contracţie a acestui fileu. Ansamblul fileului se opune acestei deformări, iar formele posibile sunt obţinute căutând minimum de energie. Una dintre formele puse în evidenţă se aseamănă cu cea observată în cazul globulelor roşii patologice afectate de echinocitoză.

Un eritrocit *in vitro* observat, de exemplu, la microscop este verosimil să fie considerat un obiect de echilibru. Dimpotrivă, *in vivo*, globulul roşu este constant în afară de echilibru, din cauza curgerii sanguine. În aceste condiţii, nu doar forma, dar, de asemenea, orientarea celulei şi tipul de mişcare pe care ea îl execută, pot fi modificate.

Se ştie că în vasele sanguine viteza plasmei aproape de peretele vascular este notabil inferioară celei din centrul vasului sanguin. Ca urmare, rezultă un gradient de viteză, lichidul suferind o forfecare care se defineşte schematic ca fiind variaţia vitezei relative a plasmei între două puncte învecinate. Rata de forfecare se notează cu γ, având dimensiunea unei frecvenţe. Această rată variază de la câţiva hertz (Hz) în venele mari la circa 1000 Hz în capilare. Când γ este sub 100 Hz globulul roşu îşi menţine forma sa globală, cu o uşoară deformare în raport cu forma sa discoid biconcavă. Fie el se orientează în funcţie de curgere, membrana sa fluidă fie executând în acest caz o mişcare de tip "şenilă de tanc", fie basculează cu regularitate în jurul axului său mare. Când γ atinge câteva sute de hertz, forma discoidală biconcavă evoluează spre o formă de arahidă. În fine, într-un capilar în care γ este foarte crescut, eritrocitul adoptă o formă de paraşută. Dinamica acestor tranziţii de la o formă la alta impune un studiu în afara echilibrului în care principiul reducerii la minim a energiei atinge limitele sale. Se ajunge astfel la dinamica sistemelor disipative ireversibile.

Recent, T.M. Fischer susţine existenţa unei memorii a formei globulului roşu uman (8,9). Eritrocitul poate fi deformat prin forţe externe, dar revine la forma iniţială de discocit după îndepărtarea forţelor. Existenţa memoriei formei a fost demonstrată de autor printr-un experiment pe care l-a denumit *go-and-stop*. De observat, că forma eritrocitului este explicată de T.M. Fisher pe baza unor concepte biofizice analoge celor elaborate de W. Helfrich.

Într-o perioadă de reevaluare critică a modelelor teoretice, cel puţin în studiul formelor biologice, iar discocitul eritrocitar este doar un exemplu, formalismul fizic şi matematic se dovedeşte necesar.

BIBLIOGRAFIE

1. Burton AC. *Physiologie et biophysique de la circulation*. Paris : Masson & Cie, 1968.
2. Karp G. *Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments*. 3rd ed. New York : John Wiley & Sons Inc, 2002, 142-150.
3. Rusu V, Baran T, Brănişteanu DD. Forma, deformabilitatea şi agregarea eritrocitară. In : *Biomembrane şi patologie*. vol. I. Bucureşti : Ed. Medicală, 1988, 235-253.
4. Bull B. Red cell biconcavity and deformability. *Nouv Rev Fr d'Hématol* 1972 ; 12 : 835-844.
5. Mohandas N, Chasis JA. RBC deformability, membrane material properties and shape : regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993 ; 30 (3) : 171-192.
6. Evans EA, Leblond PF. Geometric properties of individual red blood cell discocyte spherocyte transformation. *Bioheology* 1973 ; 10 : 393-402.
7. Bessis M. Red cell shapes : an illustrated classification and its rationale. In : Bessis M, Weed RI, Leblond P editors. *Red Cell Shape*. New York : Springer Verlag, 1973, 1-35.
8. Fischer TM. Human red cell shape and the mechanical characteristics of the membrane. In : Bernhardt I, Ellory JC editors. *Red Cell Membrane Transport in Health and Disease*. Heidelberg : Springer, 2003, 61-83.
9. Fischer TM. Shape memory of human red blood cells. *Biophys J* 2004 ; 86 : 3304-3313.
10. Helfrich W, Deuling HJ. Some theoretical shapes of red blood cells. *J Phys* 1975 ; 36 C1 : 327-335.
11. Beaucourt J, Leyrat A, Misbah C. La géométrie du globule rouge. *Pour la Science* (Scientific American), Doss. hors-série, Juillet-Sept. 2004, 100-103.
12. Beaucourt J, Rional F, Séon T, Biben T, Misbah C. Steady to unsteady dynamics of a vesicle in a flow. *Phys Rev E* 2004 ; 69 : 011906-011918.
13. Cantat I, Misbah C. Lift force and dynamical unbinding of adhering vesicles under shear flow. *Phys Rev Lett* 1999 ; 83 : 880-895.
14. Deuling HS, Helfrich W. Red blood cell shapes as explained on the basis of curvature elasticity. *Biophys J* 1976 ; 16 : 861-868.
15. Ponder E. *Hemolysis and Related Phenomena*, New York : Grune & Straton Inc, 1948.
16. Reinhart WH. Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity : A review. *Biorheology* 2001 ; 38 : 203-212.
17. Schmid-Schombein H, Walls R. Fluid drop-like transition of erythrocyte under shear. *Science* 1969 ; 165 : 288-291.
18. La Celle PL, Weed RI, Santillo PA. Pathophysiologic significance of abnormalities of red cell shape. In : Bolis L, Hoffman JF, Leaf A editors. *Membrane and Disease*. New York : Raven Press, 1976, 1-17.

MORFOGENEZA ŞI DIFERENŢIEREA TRACTULUI GENITAL FEMININ. DETERMINISMUL GENETIC ŞI INTERACŢIUNILE EPITELIO-STROMALE

Cornelia Amălinei
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Histologie

MORPHOGENESIS AND DIFFERENTIATION OF THE FEMALE GENITAL TRACT. GENETIC DETERMINISM AND EPITHELIO-STROMAL INTERACTIONS (Abstract): The epithelio-stromal interaction is important in the process of morphogenesis, differentiation, and hormone response, in female genital tract. This review is organized in four sections: i) female genital tract morphogenesis, based on genetic determinism; ii) hormonal control of endometrial proliferation; iii) TGF-β key-role in epithelio-stromal communication; iv) endometrial apoptosis. Female genital tract derives from the Müllerian ducts, a number of genes being involved in its regulation, like Lim1, Lhx9, Emx, Pax-2, Hox-A9, Hox-A10, Hox-A11, Hox-A13, Wnt-4, Wnt-7, WT1, SF-1, and GATA-4. TGF-β, whose expression is modulated by ovarian steroids, regulates cell growth, differentiation, apoptosis, inflammatory and immune responses, extracellular matrix deposition, adhesion molecules, proteases, and protease inhibitor expression. In the endometrium, TGF-β regulates its own expression, and that of extracellular matrix, adhesion molecules and proteases implicated in trophoblast invasion, angiogenesis, and tumor metastasis during embryo implantation, endometriosis, irregular bleeding, and endometrial cancer. Cellular response elicited by TGF-β, mediated through a serine/threonine kinase receptor, induces the recruitment of multiple intracellular signals, specifically Smads, whose activation and subsequent translocation into the nucleus results in gene expression. Ubiquitin is involved in the degradation of short lived, regulatory or misfolded proteins, by taging them to be taken to the proteasome. In the endometrium, ubiquitin may allow cells of stromal origin to grow, survive and evade T-cell mediated disposal, showing a functional duality. A complete understanding of the complex regulatory endometrial epithelio-stromal mechanism, concertating genes, hormones, and cytokines, may provide new therapeutic targets in female reproductive tract pathology. **Key words**: EPITHELIO-STROMAL INTERACTION, ESTROGENIC RECEPTORS, PROGESTERONE RECEPTORS, ARYL HYDROCARBON RECEPTOR, TRANSFORMING GROWTH FACTOR-β

Morfogeneza şi diferenţierea sunt reglate de un mecanism genetic complex şi de interacţiuni epitelio-stromale, modulate de o serie de citokine, la nivelul organelor cu parenchim epitelial, printre care şi a tractului genital feminin.

Datele recente în fluxul principal de publicaţii indică faptul că hormonii steroizi sexuali (17 β-estradiol, testosteron, dihidrotestosteron, progesteron) reglează proliferarea epitelială, producerea proteinelor secretorii şi diferenţierea la nivelul organelor ţintă ale tractului genital feminin. Modalităţi similare de acţiune hormonală s-au evidenţiat şi la nivel altor organe reglate hormonal. Astfel, la nivel prostatic, efectele androgenice asupra celulelor epiteliale sunt modulate de celulele stromale (1). Similar, stroma mamară poate susţine diferenţierea epitelială *in vivo* şi creşterea celulelor epiteliale *in vitro* (2). Determinismul identităţii epiteliale este atribuit factorilor genetici şi semnalelor paracrine mezenchimale (3). Specificitatea morfologică a patternului epitelial este indusă secundar, mezenchimul reglând proliferarea epitelială într-o manieră coordonată pentru a genera aspecte epiteliale specifice (3,4) şi determină specificitatea proteinelor secretorii de natură epitelială şi expresia unor proteine specifice membranare sau de citoschelet (3,4). Apoptoza reprezintă un mecanism adjuvant, cu rol important, în cursul histogenezei şi a vieţii adulte, fiind reglată hormonal (5). La organismul adult, stimulii hormonali sunt modulaţi de semnale epiteliale permisive care facilitează răspunsul stromal la stimulii hormonali, fenomen elucidat prin experimente de recombinări tisulare.

Această trecere în revistă a datelor din literatură, vizând morfogeneza şi diferenţierea tractului genital feminin, prin prisma determinismului genetic şi al interacţiunilor epitelio-stromale, este organizată în patru secţiuni, a căror conţinut urmăresc: morfogeneza, de la stadiul indiferent la specificitatea sexuală, controlul hormonal al proliferării endometriale, susţinut de dovezile aduse de modelele experimentale, rolul TGF-β în comunicarea epitelio-stromală şi apoptoza endometrială.

UPDATE ÎN MORFOGENEZA TRACTULUI REPRODUCTIV, DE LA STADIUL INDIFERENT LA SPECIFICITATEA SEXUALĂ. DETERMINISMUL GENETIC ÎN VIAŢA EMBRIONARĂ ŞI ADULTĂ

Morfogeneza a două sisteme reproductive distincte, feminin şi masculin, se realizează prin aceleaşi mecanisme moleculare, utilizând proteine ale controlului ciclului celular, căile transcripţionale şi enzimele reparării ADN, aspecte demonstrate în modelele experimentale pe diverse specii de animale, reproductibile la specia umană. Procesele determină iniţial structuri sexual indiferente, cu ducte Wolff şi Müller. Ulterior, odată cu declararea sexului genetic, se iniţiază organizarea gonadală, începând diferenţierea fenotipului specific al tractului genital.

Perioada embrionară are loc în perioada 2-8 săptămâni de gestaţie şi restul de 32 de săptămâni constituie perioada fetală. Tractul genital feminin derivă din ductele Mülleriene iar organele genitale externe din tuberculul urogenital. Ductele genitale feminine şi ovarele îşi au originea în creasta uro-genitală, care provine din mezodermul intermediar. Dezvoltarea embrionară este reglată de un set de gene, exprimate în timpul gastrulaţiei: Lim1 (6), Lhx 9 (7) şi Emx2 (8). Distrugerea genei Lim1 determină tulburări ale morfogenezei genitale şi reducerea expresiei genelor Pax-2 şi Hox 6b (9).

Genele HOX/Hox codifică factorii de tanscripţie "homedomain" esenţiali pentru stabilirea planului corporal metazoan (10, 11). Rolul lor ca selectori genici în timpul dezvoltării embrionare este bine caracterizat (12,13). În timpul embriogenezei, fiecare genă HOX este exprimată într-un profil temporo-spaţial caracteristic, determinând diferenţierea terminală. Genele 3'HOX sunt exprimate precoce şi mai cranial de-a lungul axei corporale comparativ cu genele 5'HOX. La nivelul tractului genital feminin genele HOXA se grupează spaţial astfel încât HOX-A9, HOX-A10, HOX-A11 şi HOX-A13 sunt exprimate cranio-caudal la nivelul trompelor, uterului şi respectiv a vaginului. Anomaliile genelor Hox sunt corelate cu anomalii genitale şi agenezii renale (Sindromul Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser) (14) şi mediază efectele Dietilstilbestrolului (15). HOXA10 este necesară şi în organismul adult, intervenind în funcţionarea endometrială şi în implantare, expresia sa fiind dinamică, redusă în faza proliferativă şi crescând în faza medio-secretorie, fiind reglată de estrogeni şi progesteron (16). HOXA10 prezintă

o supraexpresie în momentul implantării (16). Expresia redusă a HOXA10 la nivelul endometrului se asociază cu endometrioza, infertilitatea, hidrosalipingele şi boala ovariană polichistică (17,18,19,20).

Emx2/EMX2 este o genă homebox localizată înafara grupei HOX, fiind ortologă genei "Drosophila empty spiracles". EMX2 este esenţială pentru dezvoltarea telencefalică dorsală şi este de asemenea exprimată de componente epiteliale ale sistemului urogenital, în decursul dezvoltării sale (21,22).

EMX2 poate avea şi un efect antiproliferativ în epiteliul endometrial (23). HOXA10 inhibă direct EMX2, la nivelul tractului reproductiv (24). În timpul fazei secretorii, concomitent cu creşterea expresiei HOXA10, scade expresia EMX2 şi invers, în timpul fazei proliferative, sugerând că efectul inhibitor al EMX2 de către HOXA10, observat *in vitro*, este valabil şi *in vivo*.

Gena Wnt-4 este exprimată de epiteliul celomic care se invaginează pentru a forma ductele Müllerienе şi ulterior de mezenchimul înconjurător. Această genă face parte din familia proteinelor secretorii Wg/wnt, cu funcţii în comunicarea intercelulară. Gena Wnt-4 este responsabilă şi de nefrogeneză (25,26) .

Wnt-7 este de asemenea necesară pentru diferenţierea ductelor Müllerienе (26) şi ulterior este responsabilă de menţinerea numărului ovocitelor (25). Absenţa Wnt-7 funcţională în timpul vieţii embrionare, determină infertilitate datorită slabei diferenţieri uterine şi tubare.

Dietilstilbestrolul, un estrogen sintetic incriminat în anomalii ale feţilor feminini, intervine atât la nivelul Wnt, cât şi la nivelul HOX, suprimând expresia Wnt-7 şi alterând expresia Hoxa 9 şi 10 (27,28).

Alte gene implicate în morfogeneza tractului genital sunt WT1 (factorul tumorii Wilms) (29) şi factorul steroidogenic SF-1 (13), mutaţiile acestora determinând anomalii genitale şi urinare.

WT1 şi SF-1 sunt importante în reglarea MIS, ca şi GATA-4 (30). GATA-4 prezintă o expresie tranzitorie la nivel ovarian, sugerând un rol în dezvoltarea dimorfică a gonadelor (13, 30). Absenţa SF-1 conduce la absenţa ovarelor, restul tractului genital fiind normal (13).

La tranziţia dintre viaţa embrionară şi cea fetală, sexul genetic induce diferenţierea gonadelor primordiale în testicole sau ovare. La sexul feminin, în absenţa MIS (factorul sau hormonul anti-Müllerian), ductele Müllerienе devin uter, col, treimea superioară vaginală şi trompele uterine. Epiteliul celomic persistă sub forma epiteliului germinal ovarian. Ductele Wolffiene se atrofiază, în absenţa testosteronului, nefiind demonstrată existenţa unui analog al MIS pentru ductele Wolff. Organele genitale externe se dezvoltă autonom, fără a necesita nici un stimul hormonal, în acest stadiu fetal.

Deşi ambele tipuri de receptori pentru estradiol sunt exprimaţi în mezenchim şi ulterior în epiteliul ductului Müllerian, estrogenii nu sunt necesari *in utero* pentru dezvoltarea tractului genital (31), constatându-se doar o hipoplazie consecutivă absenţei stimulului hormonal la animalele de experienţă. Se constată că fenotipul feminin prezintă o cale relativ autonomă de dezvoltare şi diferenţiere.

CONTROLUL HORMONAL AL PROLIFERĂRII EPITELIALE UTERINE ESTROGEN-INDUSE

Modele experimentale de studiu a efectelor hormonale

Studierea efectului hormonal asupra tractului genital feminin a fost investigată prin utilizarea şoarecilor mutanţi nuli („mutant mice null") pentru receptorul estrogenic α (ER α), receptorul estrogenic β (ER β), receptorul progesteronic (PR) şi receptorul aril-hidrocarbonat (AhR).

Tehnicile de inginerie genetică la rozătoare, prin care unele gene sunt specific

inactivate („knocked out"), oferă un mijloc de investigare al rolului acestor gene şi al proteinelor corespunzătoare. Modelele experimentale implică separarea enzimatică şi recombinarea epiteliului şi a stromei de la un şoarece „knockout" cu cele aparţinând unui şoarece normal („wild-type") care exprimă un receptor. Aceste modele permit controlul statusului receptorului hormonal stromal şi epitelial prin examinarea efectului la administrarea de hormoni la animalele de experienţă gazdă, cu ţesuturi grefate.

Receptori estrogenici (ER). Efectele estradiolului

Hormonii sexoizi îşi exercită acţiunea supra uterului, stimulând proliferarea epitelială şi citodiferenţierea secretorie (9).

Importanţa celulelor stromale în modularea efectelor hormonale este demonstrată şi de expresia ER stromali care o anticipează pe cea epitelială, la nivel uterin, în timpul dezvoltării neonatale (5,32), la animalele de experienţă.

Experimentele pe şoareci nuzi demonstrează că, deşi dezvoltarea embrionară uterină este normală în lipsa ERα, diferenţierea şi funcţionalitatea postnatală sunt deficitare. Lipsa ERα epiteliali nu împiedică sinteza ADN şi proliferarea ca răspuns la estradiol, în asociere cu stroma (unde se exprimă ERα stromali) (33) dar nu şi invers (efecte similare s-au constatat şi la nivel vaginal). Depleţia 17 β-estradiolului induce apoptoza în celulele epiteliale, prin implicarea fosfoproteinei nucleare Fos, care constituie factorul transcripţiei AP-1 cu proteinele familiei jun (34).

Estradiolul, prin ERα, reglează proteinele secretorii epiteliale uterine, cum ar fi lactoferina şi componenta C3 a complementului. Pentru realizarea acestei funcţii secretorii sunt necesari atât ERα epiteliali, cât şi stromali (similar şi pentru procesul de keratinizare la nivel vaginal, unde intervin citokeratina 10 şi involucrina) (5).

În epiteliul uterin matur, estradiolul poate induce proliferare epitelială limitată, în mod direct, chiar în absenţa ERα stromali (3,33).

Estrogenii exogeni, cum ar fi dietilstilbestrolul (DES), prezintă efecte teratogene şi carcinogene. Una dintre leziunile pe care le determină DES este adenosis cervico-vaginal, diagnosticat în prezenţa epiteliului prismatic ectopic cervical şi/sau vaginal, constituind o leziune precursoare a adenocarcinomului vaginal cu celule clare. În etiopatogenia acestui carcinom pare a fi incriminat DES, prin acţiunea directă asupra ERα epiteliali (3).

Receptorii progesteronici (PR) stromali

Patternul diferit de reglare al PR în epiteliul uterin şi vaginal rezultă din morfogeneză, ambele dezvoltându-se din ductele Müllerienе. Transcripţia p63, un omolog al genei supresor tumorale p53 care, în mod normal, ocupă stratul bazal al epiteliului Müllerian cervico-vaginal, acţionează ca un switch al identităţii vaginale, sub influenţă stromală (3,5). DES inhibă expresia p63, inhibând diferenţierea normală cervico-vaginală.

Progesteronul promovează diferenţierea funcţională şi inhibă proliferarea epitelială uterină, PR fiind exprimaţi atât la nivel epitelial, cât şi stromal şi miometrial. Progesteronul necesită PR stromali pentru inhibarea reducerii PR epiteliali estradiol-induşi (5), PR epiteliali nefiind suficienţi. Ambii PR, epiteliali şi stromali, sunt necesari pentru antagonismul complet progesteronic asupra expresiei E2-induse a lactoferinei (5). Experimentele de recombinări tisulare au demonstrat că PR stromali sunt esenţiali şi suficienţi pentru a media efectul inhibitor al progesteronului asupra proliferării epiteliale uterine estrogen-induse (3, 5), pe când PR epiteliali nu sunt nici necesari nici suficienţi pentru această acţiune. PR stromali joacă un rol esenţial în reglarea apoptozei epiteliale uterine (5).

Experimentele de recombinări tisulare au demonstrat că interacţiunile epiteliomezenchimale sunt reciproce. Astfel, dacă

epiteliul suferă o ablaţie *in vivo*, celulele stromale nu mai suferă decidualizare sub stimulul estro-progesteronic, indicând faptul că epiteliul oferă cel puţin un semnal permisiv care facilitează răspunsul stromal normal la tratamentul hormonal. Dominanta progesteronică determină sinteza de către celulele epiteliale a unor factori care stimulează stroma subdiacentă pentru a prolifera, sub stimulul estrogenic.

Receptorii ligandului hidrocarbon-aril (AhR)

Ligandul hidrocarbon aril R, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) are un efect anti-estrogenic *in vivo* şi *in vitro*. AhR sunt exprimaţi atât în epiteliu, cât şi la nivel stromal. Asocierea estradiolului cu TCDD determină scăderea proliferării epiteliale comparativ cu administrarea unică a estradiolului. Efectul anti-estrogenic al TCDD este mediat prin AhR stromali, fără a implica AhR epiteliali. Se poate presupune că AhR cuplat la ligand poate altera răspunsul stromal normal la activarea ERá, pentru a scade producerea de semnale stromale putative care induc proliferarea epitelială, ca răspuns la estradiol (3).

ROLUL TGF-β ÎN COMUNICAREA EPITELIO-STROMALĂ ENDOMETRIALĂ

TGF-β reprezintă o citokină multifactorială prin care steroizii ovarieni îşi exercită efectele asupra endometrului (35,36, 37,38). Rolurile multiple ale TGF-β se referă la creşterea şi diferenţierea celulară, apoptoză, reacţii imune, depunerea matricei extracelulare, expresia moleculelor de adeziune, a proteazelor şi a inhibitorilor proteazici (35,39,40,41). La nivel endometrial, funcţiile acestei citokine sunt de a-şi regla propria expresie, cât şi a matricei extracelulare, a moleculelor de adeziune şi a proteazelor implicate în invazia trofoblastică, angiogeneză şi metastazarea tumorală, anomaliile sale asociindu-se cu întreg spectrul patologiei endometriale (36,39,40,41,42,43). Efectele sale sunt mediate de activarea receptorilor kinazici serinici/treoninici (44,45). Receptorii activaţi recrutează multiple semnale intracelulare, în mod specific Smads, a căror activare şi translocare intranucleară consecutivă modifică expresia genică (46, 47). Smads cuprind R-Smads (Smads activate de receptor: 1, 2, 3, 5 şi 8), comună (Smad4) şi inhibitorii (Smad 6 şi 7) (46). Receptorul TGF-β activat fosforilează Smad2 şi 3, urmând translocarea intranucleară a Smad4 şi medierea transcripţiei genelor ţintă. Smad inhibitorie interacţionează cu receptorul tip I al TGF-β, împiedicând astfel fosforilarea receptorilor Smad, întrerupând semnalizarea indusă de TGF-β (46). ARNm al Smad3, Smad4 şi Smad7 sunt exprimate în endometru dar şi în celulele endometriale izolate, în culturi, atât de natură epitelială, cât şi stromală. Smads inhibitorii sunt localizate primar intranuclear dar se acumulează citoplasmatic, ca şi Smads receptor-activate, consecutiv activării receptorului specific (48,49). Forma activată a Smads se poate datora acţiunii autocrine sau paracrine a TGF-β. Studii recente indică faptul că Smad3 şi 4 acţionează ca reglatori ai ERα. Smad3 activează Smad2, prin intermediul ERK2 (50,51).

Expresia constitutivă a Smads şi reglarea specifică de către TGF-β1, într-o manieră dependent de doză, timp, celulă şi tipul de Smad sugerează prezenţa unui mecanism autoreglator de feedback. S-a constatat, la nivel endometrial, o utilizare simultană a Smads agoniste şi antagoniste. Astfel, deoarece Smad7 interacţionează cu receptorul TGF-β activat, împiedicând acţiunea Smad3, modificarea expresiei Smad7 poate funcţiona ca un reglator intracelular al semnalizării prin TGF-β, în celulele endometriale, din moment ce inhibarea şi/sau inducţia Smad7 determină alterarea responsivităţii la TGF-β (45,46,47,48,49,52,53,54, 55,56,57,58,59). Alternativ, TGF-β poate

activa componente ale altor căi de semnalizare, inclusiv MAPK, proteinkinaza C şi Ca^{2+} /calmodulina (46, 50, 60) care sunt activate de factorii de creştere şi de hormonii peptidici, la nivel endometrial (61,62).

CORELAŢIA UBIQUITINĂ-APOPTOZĂ

Ubiquitina reprezintă o proteină de 76 de aminoacizi implicată în degradarea proteinelor cu viaţă scurtă, reglatorii sau cu defecte de plicaturare, având astfel un rol în menţinerea homeostaziei celulare, intervenind în repararea ADN, având efecte antivirale şi imunomodulatoare (63,64). Modalitatea prin care acţionează este marcarea proteinelor pentru a fi preluate de mecanismul lizozomal, pentru împiedicarea deteriorării celulare. Similitudinea unei secvenţe structurale cu BAG-1 (atanogenul 1 al limfomului cu celule B cu efecte anti-apoptotice) a suscitat atenţia cercetătorilor asupra unei eventuale intervenţii a ubiquitinei în medierea efectului anti-apoptotic, la nivel endometrial. Studii recente (65) au demonstrat un nivel mai mare al ubiquitinei în timpul fazei proliferative comparativ cu cea secretorie, la nivelul endometrului glandular. Expresia ubiquitinei în faza proliferativă pare a fi modulată de creşterea estrogenică, ca răspuns la stimulul FSH. Astfel, ubiquitina pare a juca un rol de susţinere a dezvoltării endometriale în vederea implantării, expresia fiind maximă în jurul zilei a 14-a a ciclului menstrual. În faza secretorie tardivă, s-a constatat o altă creştere a expresiei ubiquitinei, indicând participarea sa la diferenţierea endometrială (64). Nivelul apoptozei la nivel glandular este mai ridicat în faza proliferativă.

Dualitatea funcţională a ubiquitinei a fost demonstrată prin studierea expresiei sale în ţesuturile endometriale ectopice. Astfel, s-a constatat expresia crescută a ubiquitinei în timpul fazei secretorii, atât la nivel glandular cât şi stromal, în ţesutul endometrial ectopic (65). Nivelul apoptozei este redus în faza secretorie, în stroma ţesuturilor endometriale ectopice, sugerând participarea ubiquitinei, într-o modalitate care presupune interacţiuni complexe epitelio-stromale, la supravieţuirea continuă a celulelor endometriale ectopice. Mecanismul implicat în acest fenomen este legat de creşterea ubiquitinei, facilitând creşterea celulelor stromale, supravieţuirea şi evadarea de la îndepărtarea lor mediată de celulele T. S-a constatat inhibarea Fas solubil şi pierderea expresiei Fas de pe suprafaţa celulelor T, asociate transformării ectopice endometriale (65). Astfel, deşi ubiquitina este asociată în special îndepărtării proteinelor aberante, pare fi corelată şi cu supravieţuirea celulară. Tipul de grupări lizinice apărute în poliubiqutinare este corelat cu dichotomia sa funcţională, lizina 48 direcţionând proteina marcată spre mecanismul proteazomic, pe când lizina 63 determină câştigarea de avantaje pentru supravieţuirea celulară (65).

Alţi factori implicaţi în supravieţuirea celulelor endometriale ectopice, suplimentând efectele ubiquitinei ar fi: inhibarea expresiei receptorilor apoptotici (66), insuficienţa celulelor imune de a recunoaşte şi a elimina celulele ectopice (67) şi creşterea nivelului citokinelor şi factorilor de creştere în fluidul peritoneal (68).

CONCLUZII ŞI PERSPECTIVE

Cercetările recente orientate spre studiul mecanismelor genetice şi hormonale, modulate de citokine diverse în diferenţierea şi funcţia normală a tractului genital feminin permit realizarea unei suprapuneri cel puţin parţiale cu procesele patologice şi explicarea efectelor potenţiale ale expunerii la diverşi compuşi hormonali şi droguri care modulează sistemele de semnalizare pentru estrogeni, progesteron şi antiestrogeni. Analog echivalentului masculin şi la nivelul tractului genital feminin, re-

ceptorii specifici stromali iniţiază morfogeneza şi diferenţierea epitelială, modalitatea de acţiune fiind cel mai frecvent de tip paracrin.

Cercetările viitoare vor elucida mesagerii secundari direcţionaţi de la mezenchim spre epiteliu, pentru a stimula sau inhiba creşterea şi diferenţierea. Tehnicile noi, cum ar fi tehnologia microcipurilor ADN şi studiile *in vivo* promit identificarea expresiilor genice diferenţiale şi a proteinelor codificate de acestea şi creează premisele depistării unor noi ţinte terapeutice în patologia reproductivă.

BIBLIOGRAFIE

1. Amălinei C. Interacţiunea reciprocă epitelio-stromală în prostata normală şi neoplazică. *Rev Med Chir* 2006, 110 (2): 391-398.
2. Pierro E, Minici F, Alesiani O et al. Stromal-epithelial interactions modulate estrogen responsiveness in normal human endometrium. *Biol Reprod* 2001; 64: 831-838.
3. Cunha GR, Cooke PS, Kurita T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. *Arch Histol Cytol* 2004; 67 (5): 417-434.
4. Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol* 2003; 253: 165-174.
5. Kurita T, Wang Y-Z, Donjacour AA et al. Paracrine regulation of apoptosis by steroid hormones in the male and female reproductive system. *Cell Death Differ* 2001; 8: 192-200.
6. Tsang TE, Shawlot W, Kinder SJ et al. Lim1 activity is required for intermediate mesoderm differentiation in the mouse embryo. *Dev Biol* 2000; 223: 77-90.
7. Birk OS, Casiano DE, Wassif CA et al. The LIM homeobox gene Lhx9 is essential for mouse gonad formation. *Nature* 2000; 403: 909-913.
8. Miyamoto N, Yoshida M, Kuratani S, Matsuo I, Aizawa S. Defects of urogenital development in mice lacking Emx2. *Development* 1997; 124: 1653-1664.
9. Bartol FF, Wiley AA, Bagnell CA. Uterine development and endometrial programming. *Reprod* 2006; 62 Suppl.: 113-130.
10. Favier B, Dolle P. Developmental functions of mammalian Hox genes. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 115-131.
11. Morata G, Sanchez-Herrero E. Patterning mechanisms in the body trunk and the appendages of *Drosophila*. *Development* 1999; 126: 2823-2828.
12. Ferrier DE, Holland PW. Ancient origin of the Hox gene cluster. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 33-38.
13. MacLaughlin DT, Teixeira J, Donahoe PK. Perspectives: reproductive tract development - new dDiscoveries and future directions. *Endo* 2001; 142 (6): 2167-2172.
14. Chandiramani M, Gardiner CA, Padfield CJ, Ikhena SE. Mayer - Rokitansky - Kuster - Hauser syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26 (7): 603-606.
15. Block K, Kardana A, Igarashi P, Taylor HS. In utero diethylstilbestrol (DES) exposure alters Hox gene expression in the developing mullerian system. *FASEB J* 2000; 14: 1101-1108.
16. Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest* 1998; 101: 1379-1384.
17. Taylor HS, Bagot C, Kardana A, Olive D, Arici A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14: 1328-1331.
18. Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65: 603-607.
19. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 238-243.

20. Daftary GS, Taylor HS. EMX2. Gene expression in the female reproductive tract and aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2390-2396.
21. Pellegrini M, Mansouri A, Simeone A, Boncinelli E, Gruss P. Dentate gyrus formation requires Emx2. *Development* 1996; 122: 3893-3898.
22. Yoshida M, Suda Y, Matsuo I et al. Emx1 and Emx2 functions in development of dorsal telencephalon. *Development* 1997; 124: 101-111.
23. Noonan FC, Goodfellow PJ, Staloch LJ, Mutch DG, Simon TC. Antisense transcripts at the EMX2 locus in human and mouse. *Genomics* 2003; 81: 58-66.
24. Troy PJ, Daftary GS, Bagot CN, Taylor HS. Transcriptional repression of peri-implantation EMX2 expression in mammalian reproduction by HOXA10. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 1-13.
25. Vainio S, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 1999; 397: 405- 409.
26. Parr BA, McMahon AP. Sexually dimorphic development of the mammalian reproductive tract requires Wnt-7a. *Nature* 1998; 395: 707- 710.
27. Visser JA, McLuskey A, Verhoef-Post M, Kramer P, Grootegoed JA, Themmen AP. Effect of prenatal exposure to diethylstilbestrol on Mullerian duct development in fetal male mice. *Endo* 1998; 139:4244-4251.
28. Miller C, Degenhardt K, Sassoon DA. Fetal exposure to DES results in de-regulation of Wnt7a during uterine morphogenesis. *Nat Genet* 1998; 20: 228-230.
29. van Lingen BL, Reindollar RH, Davis AJ, GrayMR. Further evidence that the WT1 gene does not have a role in the development of the derivatives of the Mullerian duct. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 597-603.
30. Viger RS, Mertineit C, Trasler JM, Nemer M. Transcription factor GATA-4 is expressed in a sexually dimorphic pattern during mouse gonadal development and is a potent activator of the Mullerian inhibiting substance promoter. *Development* 1998; 125: 2665-2675.
31. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev* 1999, 20:358- 417.
32. Okada A, Sato T, Ohta Y, Iguchi T. Sex steroid hormone receptors in the developing female reproductive tract of laboratory rodents. *J Toxicol Sci* 2005; 30 (2): 75-89.
33. Cooke PS, Buchanan DL, Young P et al. Stromal estrogen receptors mediate mitogenic effects of estradiol on uterine epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6535-6540.
34. Kuhara A, Yamada N, Sugihara A et al. Fos plays no role in apoptosis of epithelia in the mouse male accesory sex organs and uterus. *Endocrine J* 2005; 52 (1): 153-158.
35. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta: a general review. *Eur Cytokine Netw* 1996; 7: 363-374.
36. Chegini N, Tang XM, Dou Q. The expression, activity and regulation of granulocyte macrophage-colony stimulating factor in human endometrial epithelial and stromal cells. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 459-466.
37. Arici A, MacDonald PC, Casey ML. Modulation of the levels of transforming growth factor b messenger ribonucleic acids in human endometrial stromal cells. *Biol Reprod* 1996; 54: 463-469.
38. Luo X, Xu J, Chegini N. The expression of smads in human endometrium and regulation and induction in endometrial epithelial and stromal cells by transforming growth factor-β. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (10): 4967-4976.
39. Casslen B, Sandberg T, Gustavsson B, Willen R, Nilbert M. Transforming growth factor β1 in the human endometrium. Cyclic variation, increased expression by estradiol and progesterone, and regulation of plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1. *Biol Reprod* 1998; 58: 1343-1350.
40. Sandberg T, Casslen B, Gustavsson B, Benraad TJ. Human endothelial cell migration is stimulated by urokinase plasminogen activator: plasminogen activator inhibitor 1 complex released from endometrial stromal cells stimulated with transforming growth factor b1; possible mechanism for paracrine stimulation of endometrial angiogenesis. *Biol Reprod* 1998; 59: 759-767.

41. Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-b coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. *Steroids* 1999; 64: 648-653.
42. Chegini N, Rong H, Bennett B, Stone IK. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6: 153-157.
43. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor b in human disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1350-1358.
44. Zimmerman CM, Padgett RW. Transforming growth factor beta signaling mediators and modulators. *Gene* 2000; 249: 17-30.
45. Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-b/Smad signaling system. *EMBO J* 2000; 19: 1745-1754.
46. Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH. Smad regulation in TGF-b signal transduction. *J Cell Sci* 2001; 114: 4359-4369.
47. Kato S, Ueda S, Tamaki K, Fuji M et al. Ectopic expression of Smad7 inhibits transforming growth factor-beta responses in vascular smooth muscle cells. *Life Sci* 2001; 69: 2641-2652.
48. Itoh S, Landstrom M, Hermansson A et al. Transforming growth factor b 1 induces nuclear export of inhibitory Smad7. *J Biol Chem* 1998; 273: 29195-29201.
49. Dong C, Zhu S, Wang T et al. Deficient Smad7 expression: a putative molecular defect in scleroderma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3908-3913.
50. Scherer A, Graff JM. Calmodulin differentially modulates Smad1 and Smad2 signaling. *J Biol Chem* 2000; 275: 41430-41438.
51. de Caestecker MP, Parks WT, Frank CJ et al. Smad2 transduces common signals from receptor serine-threonine and tyrosine kinases. *Genes Dev* 1998; 12: 1587-1592.
52. Luo X, Xu J, Chegini N. The expression of Smads in human endometrium and regulation and induction in endometrial epithelial and stromal cells by transforming growth factor b. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (10): 4967-4976.
53. Wu L, Wu Y, Gathings B et al. Smad4 as a transcription corepressor for estrogen receptor. *J Biol Chem* 2003; 278: 15192-15200.
54. Matsuda T, Yamamoto T, Muraguchi A, Saatcioglu F. Cross-talk between transforming growth factor-b and estrogen receptor signaling through Smad3. *J Biol Chem* 2001; 276: 42908-42914.
55. Pouliot F, Labrie C. Expression profile of agonistic Smads in human breast cancer cells: absence of regulation by estrogens. *Int J Cancer* 1999; 81: 98-103.
56. Hayes SA, Zarnegar M, Sharma M et al. Smad3 represses androgen receptor-mediated transcription. *Cancer Res* 2001; 61: 2112-2118.
57. Landstrom M, Heldin NE, Bu S et al. Smad7 mediates apoptosis induced by transforming growth factor beta in prostatic carcinoma cells. *Curr Biol* 2000; 10: 535-538.
58. Inagaki Y, Mamura M, Kanamaru Y et al. Constitutive phosphorylation and nuclear localization of Smad3 are correlated with increased collagen gene transcription in activated hepatic stellate cells. *J Cell Physiol* 2001; 187: 117-123.
59. Parekh TV, Gama P, Wen X et al. Transforming growth factor b signaling is disabled early in human endometrial carcinogenesis concomitant with loss of growth inhibition. *Cancer Res* 2002; 62: 2778-2790.
60. Mulder KM. Role of Ras and MAPKs in TGF-b signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11: 23-35.
61. Tamura M, Sebastian S, Yang S, Gurates B, Fang Z, Bulun SE. Interleukin-1 elevates cyclooxygenase-2 protein level and enzyme activity via increasing its mRNA stability in human endometrial stromal cells: an effect mediated by extracellularly regulated kinases 1 and 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3263-3273.
62. Simmen RC, Zhang XL, Michel FJ, Min SH, Zhao G, Simmen FA. Molecular markers of endometrial epithelial cell mitogenesis mediated by the Sp/Kruppel-like factor BTEB1. *DNA Cell Biol* 2002; 21: 115-128.

63. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev* 2002; 82: 373-428.
64. Bebington C, Doherty FJ, Fleming SD. The possible biological and reproductive functions of ubiquitin. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 102-111.
65. Ilad RS, Fleming SD, Bebington CR, Murphy CR. Ubiquitin is associated with the survival of ectopic stromal cells in endometriosis *Reprod Biol Endo* 2004, 2: 69-76.
66. Gebel H, Braun D, Tambur A, Frame D, Rana N, Dmowski PW. Spontaneous apotosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1042-1047.
67. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Akbas GE, Arici A. Regulation of Fas ligand and expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3921-3927.
68. Wieser F, Fabjani G, Tempfer C et al. Tumor necrosis factor-alpha promotor polymorphisms and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 313-318.

NOUTĂŢI

CAPTAREA RADIOFARMACEUTICELOR UTILIZATE ÎN SCINTIGRAFIA OSOASĂ ESTE CORELATĂ CU PROCESUL DE MINERALIZARE A OSULUI

Deşi polifosfonaţii radiomarcaţi sunt utilizaţi pentru vizualizarea scintigrafică a osului de mai bine de 30 de ani, pentru vizualizarea zonei formatoare de os anterior modificărilor radiologice, atât mecanismul captării acestora la nivelul osului, cât şi a altor radiotrasori mai nou utilizaţi, nu a fost pe deplin înţeles până în prezent. Un posibil mecanism ar fi adsorbţia la nivelul fazei minerale, cu posibilă legare de faza organică sau/şi participare la procesul de mineralizare osoasă. Solubilitatea complexului şi concentraţia ligandului sunt factori care par a influienţa captarea osoasă a radiofarmaceuticului. Un grup de cercetători austrieci au imaginat un model de os artificial pe care studiază acest mecanism şi factorii, biologici şi minerali, care influenţează fixarea moleculei radiomarcate la nivelul osului. Studiile demonstrează că gradul de captare al radiotrasorului nu este influenţat de numărul de osteoblaste ci de concentraţia mineralelor la nivelul regiunii formatoare de os (Toegel S, Hoffmann O, Wadsak W et all. Uptake of bone-seekers is solely associated with mineralization! A study with 99mTc-MDP, 153 Sm-EDTMP and 18F-fluoride on osteoblasts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 (4): 491-494).

Cipriana Ştefănescu

DEPISTAREA LIMFOSCINTIGRAFICĂ A GANGLIONULUI SENTINELĂ ÎN CARCINOMUL CU CELULE MERKEL

Carcinomul cu celule Merkel (MCC) este cea mai agresivă tumoră malignă cutanată, depistarea incipientă a invadării ganglionare fiind de maximă importanţă pentru instituirea tratamentului şi prognosticul vital al neoplaziei. Un grup de cercetători din Germania au efectuat un studiu prospectiv pe un lot de 23 de pacienţi diagnosticaţi cu MCC stadiu I corelând depistarea limfoscintigrafică a ganglionului sentinelă cu 99mTc-nanocoloid cu recidiva şi supravieţuirea pacienţilor. Studiul a condus la concluzia că utilizarea limfoscintigrafiei cu nanocoloizi pentru depistare a invaziei ganglionare este o metodă neinvazivă simplă şi sigură pentru stadializarea pacienţilor cu MCC (Maza S, Trefzer U, Hofmann M et al. Impact of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: results of a prospective study and review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 (4): 433-440).

Cipriana Ştefănescu

^{99m}Tc ISONITRILS BIOPHYSICAL ASPECTS IN PULMONARY TUBERCULOSIS. PART II. *IN VITRO* EVALUATION OF ^{99m}Tc MIBI CELLULAR UPTAKE MECHANISM

Cipriana Ştefănescu[1], V. Rusu[1], Doina Azoicăi[2], I. Hurjui[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
Shool of Medicine
1 Biophysics and Nuclear Medicine Department
2 Epidemiology Department

^{99M}TC ISONITRILS BIOPHYSICAL ASPECTS IN PULMONARY TUBERCULOSIS. PART II. *IN VITRO* EVALUATION OF ^{99M}TC MIBI CELLULAR UPTAKE MECHANISM (Abstract): The aim of this experimental work was to assess the uptake of ^{99m}Tc MIBI (metoxy-isobutil-isonitril) on *Mycobacterium tuberculosis (MT)* cultures, and to compare this uptake level with the uptake of two normal cell types in culture (fibroblastes and myocites), and with MT membrane fluidity. **Material and method**: *Mycobacterium tuberculosis* cultures were realised on Löwenstein Jensen medium by standard methodology. Normal cells were neonatal rat heart myocytes and fibroblasts. Final plating was done to have an almost complete cell monolayer the day of the experiment, in culture dishes. The cells were incubated with a 1.85 kBq/ml concentration of ^{99m}Tc MIBI, at 37°C, using three dishes for each cell type. A three point kynetic (15, 60 and 90 minutes) was realised. Static polarization of fluorescence with Diphenylhexatrien (DPH) fluorescent marker of *Mycobacterium tuberculosis* in suspension (concentration 10^4/ml NaCl 9‰) was realized. **Results**: *Mycobacterium tuberculosis* have high ^{99m}Tc MIBI uptake, 106,47% (compared with the known higher normal uptake cells – the miocytes, considered 100%); the highest uptake kinetic point is at 15 minutes radiotracer incubation. The assessment of *Mycobacterium tuberculosis* wall fluidity has not brought concludent results. **Conclusion**: Our results could give informations to understand the *Mycobacterium tuberculosis* ^{99m}Tc MIBI uptake mechanisms in *in vivo* lesions. **Key words**: ^{99m}TcMIBI, *Mycobacterium tuberculosis*, FLUIDITY, PULMONARY TUBERCULOSIS

In order to explain ^{99m}Tc MIBI positive scintigraphic images in pulmonary tuberculosis one hypothesis could be the uptake of this radiotracer in ,*Mycobacterium tuberculosis*. This can be verified *in vitro*.

Our *in vitro* studies have been realised in two steps:

I. ^{99m}Tc MIBI uptake study on *Mycobacterium tuberculosis* cultures in comparison with normal cells (fibroblastes and myocites)

II. Membrane fluidity assessment of *Mycobacterium tuberculosis*

STEP I. ^{99m}Tc MIBI uptake study on *Mycobacterium tuberculosis* cultures in comparison with normal cells (fibroblastes and myocites)

MATERIAL AND METHOD

Cells: Three cell types, in culture, were used: *Mycobacterium tuberculosis*, fibroblastes, myocites.

Work protocol: *Mycobacterium tuberculosis* cultures were realised on Löwenstein Jensen medium by standard methodology, 21 days cultures being used in our experiment.

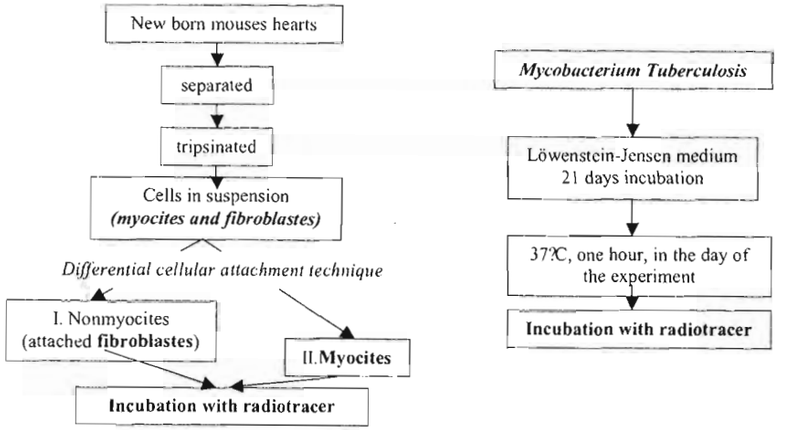


Fig. 1. Cell culture algorithms for myocites, fibroblasts and *Mycobacterium tuberculosis*

The normal cells were neonatal rat heart myocytes and fibroblasts. Final plating was done to have an almost complete cell monolayer the day of the experiment, in culture dishes. The cells were incubated with a 1.85 kBq/ml concentration of ^{99m}Tc MIBI, at 37°C, using three dishes for each cell type. A three point kynetic (15, 60 and 90 minutes) was realised for *Mycobacterium tuberculosis*. The algorithms are presented in figure 1.

The incubation was stopped by rapidly washing the dish cells, three times, with a 4°C physiological saline solution. Cells were than supperficialy scrapped and withdrawn in saline physiological solution for counting the uptaked radioactivity. Protein concentration was determined using *Lowry method*. Freely culture medium was also incubated with the radiotracer to exclude the possible influence on the cell data.

RESULTS

Results were expressed in percentage of the total added radioactivity amount, per mg proteins and like percentage in comparison with myocites 60 minutes uptake, considered 100%. Statistical comparisons were done using *student t test for paired data* (comparison vs fibroblasts uptake).

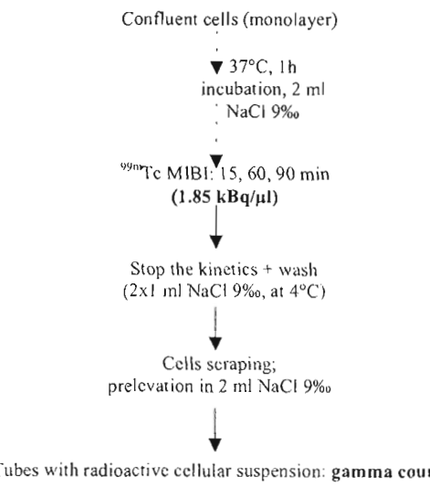

Confluent cells (monolayer)
▼ 37°C, 1h
incubation, 2 ml
NaCl 9‰
▼ 99mTc MIBI: 15, 60, 90 min
(1.85 kBq/µl)
Stop the kinetics + wash
(2x1 ml NaCl 9‰, at 4°C)
Cells scraping;
prelevation in 2 ml NaCl 9‰
Tubes with radioactive cellular suspension: gamma counter

Fig. 2. Cells incubation with ^{99m}Tc MIBI algorithm

The results were also corrected for the precise amount of activity added and for the radioactivity decay of ^{99m}Tc. Cellular uptake of the radiotracer in different cell lines is summarized in table I.

STEP II. Membrane fluidity assessment of *Mycobacterium tuberculosis*

MATERIAL AND METHOD

Cells: *Mycobacterium tuberculosis* in suspension, concentration 10^4/ml NaCl 9‰

TABLE I
Cellular uptake of the radiotracer in different cell lines

Cells	Incubation time interval	Relative uptake (cpm/μg proteines, % of total added radioactivity) Mean ± standard deviation	Relative uptake (%, in comparaison with myocytes, considered 100%)
Mycobacterium tuberculosis	15 minutes	0.0395 ± 0.0057, *p<0.001*	106.47
	60 minutes	0.0181 ± 0.0026, *p<0.002*	48,79
	90 minutes	0.0206 ± 0.0042, *p<0.005*	55,52
Myocites	15 minutes	0.0342 ± 0.0023, *p<0.001*	
	60 minutes	0.0371 ± 0.0051, *p<0.001*	100
	90 minutes	0.0252 ± 0.0039, *p<0.005*	
Fibroblastes	15 minutes	0.0149 ± 0.0025	
	60 minutes	0.0151 ± 0.0019	40.70
	90 minutes	0.0150 ± 0.0022	

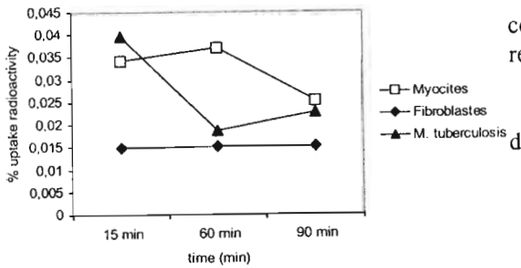


Fig. 3. Relative uptake of ^{99m}Tc MIBI in *Mycobacterium tuberculosis*, fibroblastes and myocites (cpm/μg proteines, % of total added radioactivity, after different incubation time)

realized from positive *Mycobacterium tuberculosis* smears.

Method: Static polarization of fluorescence with Diphenylhexatrien (DPH) fluorescent marker.

Device: Spectrofluorimeter PTI

Work protocol: It is presented in the diagram shown in fig. 4.

Acquisition parameters:

$\lambda_{excitation}$ = 360 nm

$\lambda_{emision}$ = 430 nm.

Acquisition time interval: 30 seconds.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Fluorescence intensity results (per 10^4 MT bacils) are depicted in figure 5 (using like etalon fluorescence intensity assesment for a 10^6 probe red blood cells).

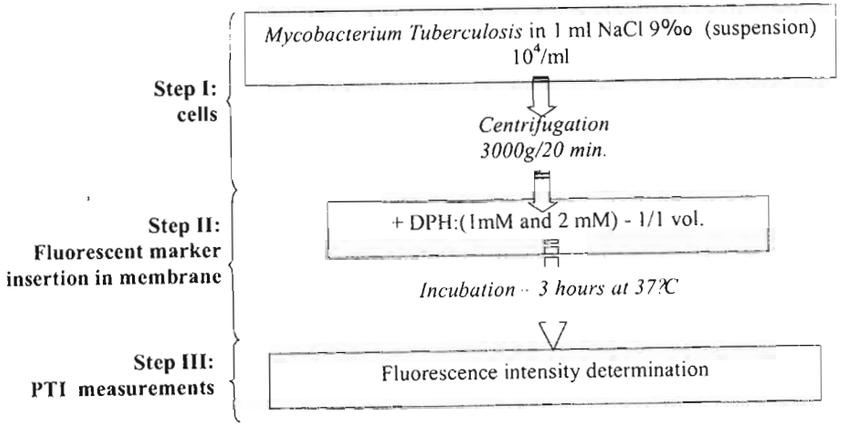


Fig. 4. Algorithm of fluorescence polarization in *Mycobacterium tuberculosis* method

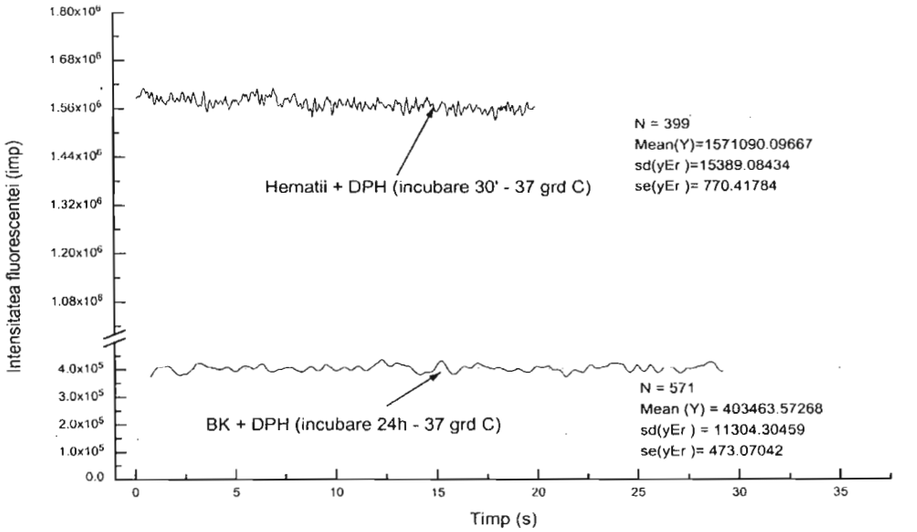


Fig. 5. Fluorescence intensity in *Mycobacterium tuberculosis*

We have not find, in the literature, similar experiments regarding the fluidity of the *Mycobacterium Tuberculosis* wall. It is possible that the work protocol choosed by us, suitable for membranes is not enough good to give possibility to the fluorescent marker, DPH, to be inserted and to compare the parameters for the same number of cells. This could be a reason to our intensity fluorescence results.

To explain the obtained results from the *in vitro* first step experiments, we must corelate the data both with *Mycobaterium tuberculosis* structure and with ^{99m}Tc MIBI cellular uptake mechanism.

^{99m}Tc MIBI is a radiotracer whose molecule has six alkil radicals around technetium, realizing a lipophilic sphere with a singular positive charge (1). All the ^{99m}Tc compounds having the same general molecular characteristics, as lipophilic cations, cross the membrane depending on their electrochimical gradient, in relation with Nernst equations (2,3,4).

^{99m}Tc MIBI intracytoplasmatic concentration was found 5 times greater than its extracellular one (1). A number of *in vitro* studies, on myocites and some tumoral cell types (3,5,6,7) have shown that the molecule neither is bound by a certain protein, nor is resting in a free cytosolic form for a long time, but it is driven further, through the mitochondrial membrane, depending also on the Nernst equations. This final, mitochondrial, concentration ($Tc\text{-}MIBI_{mitochondrial}$) depend both on the plasmatic ($\Delta\phi_{plasma}$) and mithochondrial ($\Delta\phi_{mit}$) membrane potential, like seen if we considere Nernst equations, were ($Tc\text{-}MIBI_{extracel}$) is the extracellular concentration of Tc-MIBI:

$$\mathbf{Tc\text{-}MIBI}_{mitochondrial} = \mathbf{Tc\text{-}MIBI}_{extracel} \times \mathbf{10}^{-(\Delta\phi_{plasma}+\Delta\phi_{mit})/60mV} \quad (1)$$

In vitro studies have demonstrated that, between the normal cells, myocites ^{99m}Tc MIBI uptake is the highest (2,8,9,10). This fact can be explained by their great number of mitochondria, as well as high membranar potential differences. Tumoral cells also were found to have a high ^{99m}Tc lipophilic cationic complexes uptake that can be even related with cellular malignant characteristics (8,11,12). This is not surprising how

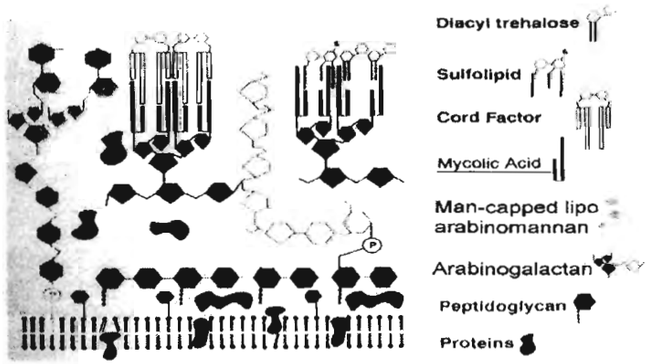


Fig. 6. The lipids in the *Mycobacterium tuberculosis* wall cell

at least a 60 mV difference was demonstrated between the mitochondria membrane potentials of neoplasic and normal epithelial cells, possibly explained in relation with Warburg hypothesis for the neoplasic cells mitochondria.

Cellular ^{99m}Tc MIBI efflux is, at least partially, realised through an integral membrane protein, MDR1 glycoprotein (multi drug resistance protein). This is coded by the MDR gene and have a 17000 Mr. Being an ATP dependent efflux protein, ATP depletion can increase ^{99m}Tc MIBI cellular accumulation from 40% to 90% (6,7,13).

Mycobacterium tuberculosis has a cell wall of about 20 nm thickness (in electron microscopy). It consist of an inner, electron-dense layer sorrounded by an outer elecron-transparent layer. It contain a basic backbone structure of peptidoglycan, polypeptids and free lipids.

What is important for the lipophilic radiotracer is that over 60% of the *Mycobacterium tuberculosis* wall is lipid (complex lipids) and, from these, over 50% are mycolic acids which seems to give great fluidity to the wall (2). The types of the lipids seems to be corelated with the pathogenicity of the bacteria.

Because of the cell wall thickness and high lipid content, the wall is mostly impermeable to hydrophilic molecules and could be permeable to high lipophilic molecules. It could be the case of ^{99m}Tc isonitrils, like ^{99m}Tc MIBI.

These data could try to explain why active PTB lesions have great ^{99m}Tc MIBI uptake indexes, at different time interval, related to their predominant component:

- great number of viable *Mycobacterium tuberculosis* bacils in the lesion will give a higher uptake index at 15 minutes (as explained by the *in vitro* studies);
- predominant activated macrophages, with high mitochondrial activity, could explain higher uptake indexes later, at 60 minutes, following the ^{99m}Tc MIBI celular kinetics known for miocytes.

CONCLUSIONS

1. Our *in vitro* studies proved that *Mycobacterium tuberculosis* have high ^{99m}Tc MIBI, 106.47% (compared with the known higher normal uptake cells - the miocytes considered 100%); the highest uptake kinetic point is at 15 minutes radiotracer incubation.

2. These *in vitro* uptake results could explain the more positives scintigraphic images in BK positive patients obtain at 15 minutes, in comparison with the delayed images.

3. The assessment of *Mycobacterium tuberculosis* wall fluidity has not brought concludent results, related, probably to an unsuitable work protocol, on whole cell.

4. These *in vitro* and *in vivo* studies suggests that ^{99m}Tc MIBI pulmonary scintigraphy is well correlated with the clinical, radiological and bacteriologic evolution of PTB patients under specific treatment and could be one of the predictive factors for *M. tuberculosis* multidrugresistance.

REFERENCES

1. Beanlands R, Dawood F et al. Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1990; 82: 1802-1813.
2. Ştefănescu C, Boişteanu D, Diculencu D, Rusu V, Iacobovici A, Dorneanu O, Răileanu I. *In vitro* assessment of ^{99m}Tc MIBI uptake in *Mycobacterium Tuberculosis* cultures (OS 322). *Eur J Nucl Med* 2001; 28 (8): 1044.
3. Carvalho PA, Chiu ML et al. Subcellular distribution and analysis of Technetium-99m MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992; 33 (8): 1516-1522.
4. Chiu ML, Kronague JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of Hexakis (2-Methoxy Isobutilisonitrile) Technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990; 31 (10): 1646-1653.
5. Crane P, Laliberté R et al. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 20-25.
6. Maublant J. Tc-99m MIBI. In: Comet M, Vidal M editors. *Radiopharmaceutiques. Chemie des radiotraceus et applications biologiques*. Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble, 1998, 467-478.
7. Onsel C, Kerim S et al. Technetium-99m MIBI Scintigraphy Pulmonary Tuberculosis, *J Nucl Med* 1996; 37 (2): 233-239.
8. Piwnica-Worms D, Holman LB et al. Editorial: Noncardiac applications of hexakis - (alkyl isonitrile) Technetium-99m complexes. *J Nucl Med* 1990; 31: 1166.
9. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Kronague JF. Membrane potential-sensitive retention of Tc-99m MIBI in cultured heart cells. *Radiol* 1989; 173 (P): 281.
10. Piwnica-Worms D, Kronague JF et al. Effect of metabolic inhibition on technetium-99m-MIBI kinetics in cultured chick myocardial cells. *J Nucl Med* 1990; 31 (4): 464-472.
11. Ştefănescu C, Moins N, Clayet F et al. Etude *in vitro* de la fixation du tetrofosmin 99mTc sur des lignéees tumorales et cellules cardiaques en culture. XXXIVème Colloque de Médecine Nucléaire de langue français, Monaco, 1995.
12. Ştefănescu C, Rusu V, Maublant J. *In vitro* study of normal and neoplasic cells 99mTc sesta MIBI uptake. *Rev Med Chir* 1995; 99: 116-123.
13. Ştefănescu C, Rusu V. Radiopharmaceuticals cellular uptake mechanisms. *Romanian J Biophys* 1996; 25: 111-121.

ASPECTE IMUNOHISTOCHIMICE ÎN HIPERPLAZII ENDOMETRIALE

S. Abushab, Raluca Balan, C. Cotuţiu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Histologie

ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECTS (Abstract): Endometrial hyperplasias are now diagnosed according to the histopathological examination. By using immunohistochemistry, the authors search for suplimentary elements for the diagnosis and evaluation of the prognosis of this nosologic framework. **Material and methods**: We investigated a number of 138 cases of endometrial hyperplasia,using immunohistochemical research. The avidine-biotine-peroxidase method revealed estrogenic and progesteronic receptors, together with EGF, proliferative Ki67 and cyclin D_1. **Results**: The reaction was positive in variable percents for estrogenic receptors, especially for complex atipical hyperplasias. A positive immunoreactivity was also found for progesterone receptors and for Ki67 (in atipical hyperplasias); cyclin D_1 revealed only a moderate reaction. **Conclusions**: Immunohistochemistry can be useful for the prognosis of the lesion, but it is not indispensable for diagnosis, while the histopatholigic examination is absolutely necessary for a complete endometrial hyperplasia diagnosis. **Key words**: ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, ESTROGEN RECEPTORS, PROGESTERON RECEPTORS, PROLIFERATION MARKERS

Hiperplazia endometrială (HE) se caracterizează prin proliferarea glandelor endometriale care devin inegale şi cu contur neregulat şi care determină creşterea raportului glande/stromă în comparaţie cu endometrul proliferativ (1,2).

În prezent hiperplaziile endometriale (HE) se clasifică pe baza criteriilor histoarhitectonice, în simple şi complexe şi pe baza criteriilor citologice, în hiperplazii fără atipii şi hiperplazii cu atipii, rezultând astfel cele 4 tipuri, după clasificarea OMS 1994 (3).

Pe baza unor studii de lungă durată, s-a demonstrat că mai puţin de 2% din hiperplaziile fără atipii evoluează spre carcinom şi peste 20% dintre cele cu atipii (atipice), evoluează spre carcinom.

De aici rezultă importanţa diagnosticului histopatologic corect şi găsirea unor elemente care să permită evaluări prognostice, în raport cu tipul de hiperplazie.

În ideea de a contribui la găsirea unor criterii pentru satisfacerea acestor deziderate, a fost efectuat un studiu imunohistochimic pe cazuri de HE, diagnosticate histopatologic în Laboratorul de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic de Obstetrică şi Ginecologie „Elena Doamna", Iaşi.

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost utilizat un lot de 138 cazuri de HE, din cadrul căruia s-au selecţionat cele mai reprezentative aspecte pentru cele 4 forme de HE.

Pentru cercetarea imunohistochimică s-a utilizat metoda avidină-biotină-peroxidază pe secţiuni obţinute din blocuri incluzionate la parafină; s-au evidenţiat receptorii estrogenici (E_2R) şi progesteronici (PGR); ca markeri ai proliferării s-au evidenţiat Ki67 şi ciclina D_1.

A fost investigat, de asemenea, factorul

de creştere epidermic (EGF).

Pentru markerii nucleari, exprimarea intensităţii imunoreactivităţii s-a făcut printr-un indice procentual, pentru ciclina D_1 în 3 trepte, slabă, moderată şi intensă.

REZULTATE

Receptorii E_2R au fost prezenţi, în procentaje diferite de la caz la caz, localizaţi la nivelul nucleilor.

În hiperplaziile simple, pozitivitatea a variat între 30 şi 50% (fig. 1).

În hiperplaziile complexe fără atipii, pozitivitatea a variat între 45-70% (fig. 2).

Aceleaşi pozitivităţi s-au găsit şi în cazurile cu atipii.

La aceleaşi valori au apărut pozitivi şi nucleii celulelor stromale.

PGR a dat reacţie pozitivă în HE simple cu dilataţii glandulare fără atipii, între 40-60% (fig. 3).

În cazurile cu hiperplazie complexă atipică, pozitivitatea reacţiei a depăşit 60% (fig. 4). Şi acest receptor a prezentat imunoreactivitate pozitivă la nivelul nucleilor stromali.

HE simple cu dilataţii glandulare fără atipii, au prezentat reacţii pozitive pentru EGF sub 10%, care au fost considerate ca negative (fig. 5).

În HE simple fără dilataţii glandulare, a apărut o reacţie pozitivă citoplasmatică, în special în vecinătatea polului apical, peste 15% (fig. 6).

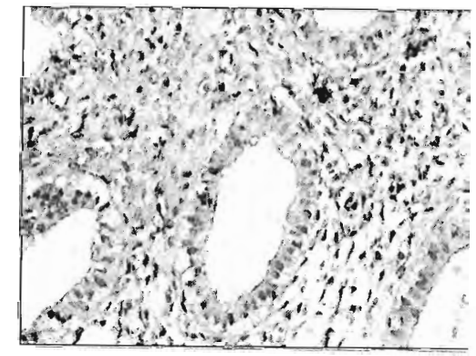


Fig. 1. Endometru, HE simplă imunoreactivitate nucleară pozitivă E_2R 50%, 40x

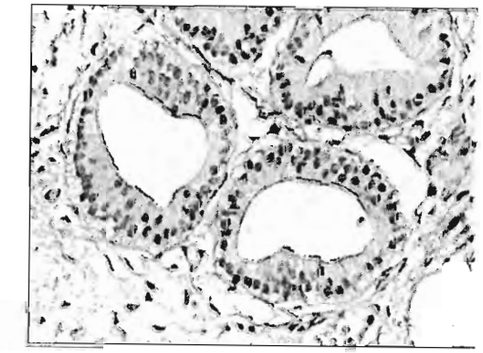


Fig. 2. Endometru, HE complexă fără atipii, imunoreactivitate nucleară pozitivă 70%, 40x

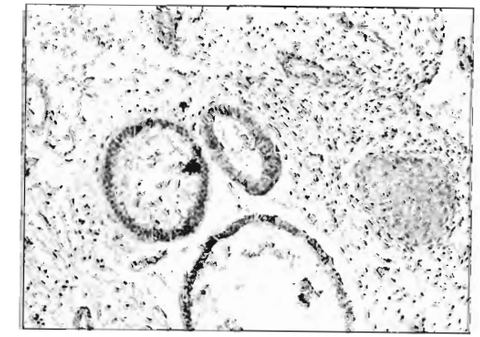


Fig. 3. Endometru, HE simplă fără atipii, imunoreactivitate nucleară pozitivă PGR 40-60% (în diferite arii), 20x

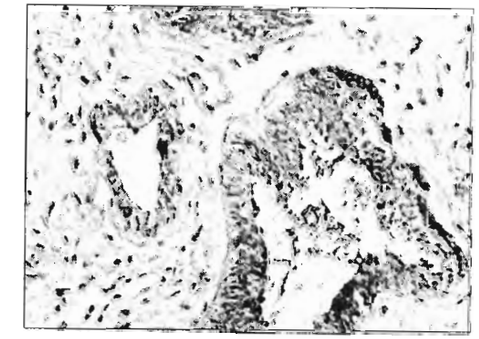


Fig. 4. Endometru, HE simplă cu atipii, imunoreactivitate nucleară pozitivă PGR peste 60% (în diferite arii), 20x

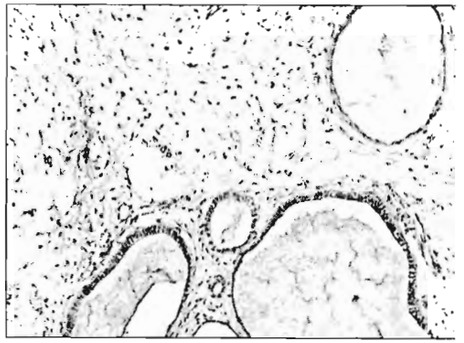


Fig. 5. Endometru, HE simplă, dilataţii glandulare, imunoreactivitate EGF sub 10, considerată negativă 20%, 10x

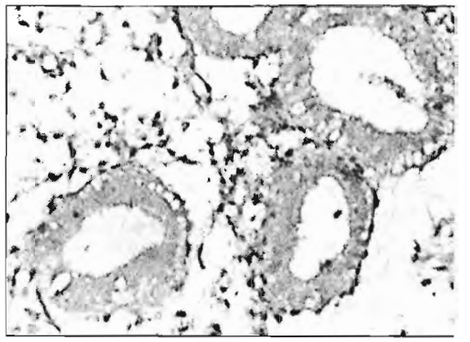


Fig. 6. Endometru, HE simplă fără dilataţii glandulare, imunoreactivitate EGFmoderat pozitivă (peste 15%) la polul apical, 20x

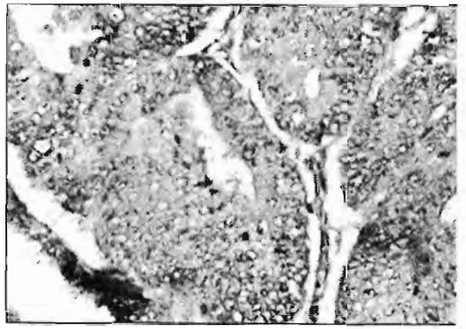


Fig. 7. Endometru, HE complexă atipică, imunoreactivitate nucleară pozitivă Ki 67 40% (şi peste, în raport cu diferite zone), 40x

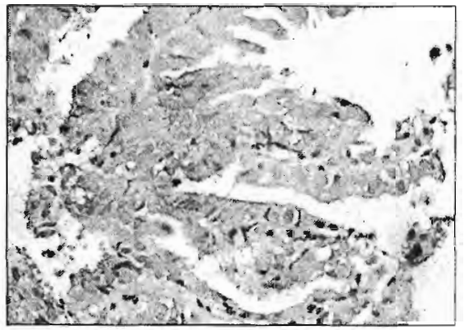


Fig. 8. Endometru, HE complexă cu atipii, imunoreactivitate citoplasmatică şi nucleară, ciclina D_1 de intensitate pronunţată, 40x

Aceleaşi aspecte au apărut şi în hiperplaziile complexe fără sau cu atipii celulare.

Pozitivitatea reacţiei pentru Ki67 a fost 30-40% în hiperplazia simplă atipică şi peste 40% în hiperplazia complexă atipică (fig. 7).

Cazurile fără atipii, indiferent de formă, au prezentat pozitivitate sub 10%, considerată reacţie negativă.

Evidenţierea ciclinei D_1 s-a efectuat numai la cazuri cu HE complexă. La cele fără atipii celulare s-a obţinut o reacţie pozitivă citoplasmatică de intensitate medie.

Cazurile de hiperplazie complexă cu atipii celulare au prezentat o reacţie pozitivă citoplasmatică şi nucleară, de intensitate pronunţată (fig. 8).

DISCUŢII

Hormonii steroizi controlează histofiziologia endometrului, prin intermediul receptorilor specifici prezenţi în epiteliul endometrial glandular şi de suprafaţă, în celulele stromale şi foarte probabil în cele endoteliale. Aceşti receptori sunt proteine concentrate în nucleii celulelor (în mici cantităţi şi în mod tranzitoriu şi în citoplasmă) şi prezintă o mare afinitate faţă de hormonii ovarieni.

Cercetări mai recente au evidenţiat că efectul mitogenic al E_2 rezultă dintr-o cooperare cu EGF, care induce trecerea celulelor endometriale din faza G_0 în faza G_1 (4).

S-a demonstrat de asemenea, că celulele endometriale (glandulare şi stromale) prezintă imunoreactivitate EGF, deoarece au proprietatea de a sintetiza acest factor de creştere (5).

În cazuistica noastră am obţinut reacţii pozitive E_2R, în toate formele de HE, de intensitate variabilă de la caz la caz şi chiar de la glandă la glandă; se poate aprecia că densitatea maximă a apărut în HE complexe.

Nu au apărut însă diferenţe sesizabile, între formele fără atipii şi cele atipice.

S-ar putea deduce astfel că estrogenii şi receptorii acestora au un rol important într-o primă fază, proliferativă, în dezvoltarea HE; virajul înspre potenţialul de malignizare este foarte probabil şi sub controlul altor factori.

Rezultatele noastre concordă cu majoritatea datelor din literatură, care susţin că reactivitatea receptorilor pentru hormonii sexulali este heterogenă în cazul HE (6).

Rezultatele obţinute pentru PGR arată un paralelism cu E2R.

Estrogenii stimulează sinteza ambilor receptori, în timp ce progesteronul inhibă sinteza E_2R. Cercetări cantitative au demonstrat concentraţia maximă a E_2R şi PGR la mijlocul fazei proliferative, când creşte nivelul plasmatic al E_2 (7,8).

Rolul direct al PGR în geneza hiperplaziilor endometriale, nu a fost încă demonstrat.

Analiza comportării EGF, evidenţiază prezenţa sa în citoplasma celulelor glandulare, în special în faza proliferativă.

S-a putut demonstra că celulele glandulare posedă ARNm pentru EGF, ceea ce înseamnă că are proprietatea de sinteză a acestui polipeptid; având şi receptori EGF, se poate admite existenţa unui control paracrin şi autocrin al sintezei EGF. În privinţa reglării producerii de receptori EGF, hormonii ovarieni sunt factori determinanţi (9).

Prin prisma acestor date rezultă că pozitivitatea EGF traduce pe de o parte prezenţa sa şi pe de altă parte existenţa stimulării estrogenice a endometrului.

Se poate deci aprecia că EGF joacă un rol important în etapa de inducere a proliferării în geneza HE.

Ki67 este o proteină labilă nonhistonică nucleară, prezentă în fazele ciclului celular, cu excepţia fazei G_0; este deci un marker al proliferării celulare. Ki67 este pozitiv în epiteliul glandular în faza proliferativă, observându-se un oarecare paralelism cu indicele mitotic. În cazuistica noastră pozitivitatea Ki67 a fost mai accentuată în hiperplaziile complexe atipice, fiind asemănătoare cu cea din carcinomul endometrial (10,11). Markerul Ki 67 poate fi considerat ca un element util în aprecierea prognosticului unei HE.

Ciclina D_1 are o expresie maximă în faza G_1 a ciclului celular, reprezentând asfel un marker de proliferare (12).

În cazurile explorate, imunoreactivitatea ciclinei D_1 a fost maximă în cazurile de HE complexă atipică, atestând un potenţial evolutiv spre malignitate (13).

Rezultatele obţinute au arătat o similitudine între Ki67 şi ciclina D_1.

CONCLUZII

Tehnicile imunohistochimice dau indicaţii în special asupra prognosticului dar nu sunt indispensabile în stabilirea diagnosticului; este util a fi practicate în hiperplaziile atipice, când pot orienta atitudinea terapeutică (conservatoare sau radicală).

Estrogenii şi receptorii acestora au un rol important într-o primă fază proliferativă, în cadrul HE; trecerea spre potenţialul de malignizare necesită şi alţi factori.

Examenul histopatologic este obligatoriu în vederea stabilirii unui diagnostic complet în cadrul HE.

BIBLIOGRAFIE

1. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of „untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412.
2. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 2547-2559.
3. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Uterine corpus. In: *World Health Organisation: Histological Typing of Female Genital Tract Tumors*. New York; Springer-Verlag, 1994, 13-31.
4. Gurpide E, Tseng L, Gusberg SB. Estrogen metabolism in normal and neoplastic endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 809-811.
5. Taketani Y, Masahiko M. Evidence for direct regulation of epidermal growth factor receptors by steroid hormones in human endometrial cells. *Human Reprod* 1991; 6: 1365-1369.
6. Teleman S, Mihailovici MS. Value of steroid receptors assessment in atypical endometrial hyperplasia. *Rev Med Chir* 2003; 107 (4): 813-816.
7. Katzenellenbogen BS. Dynamics of steroid hormone receptor action. *Ann Rev Physiol* 1980; 42: 17-23.
8. Tseng L. Phisiologic changes in binding and metabolism of estradiol and progesterone in human endometrium during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol Ann* 1979; 8: 1-2.
9. Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: *Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract*. Berlin: Ed. Springer-Verlag, 2002, 467-493.
10. Ioachin E. Imunohistochemical tumor markers in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26 (4): 363-371.
11. Ma XX, Zang SL,Gao S,Lu MJ, Dong F. Expressions of aromatase protein and sex hormone receptor in endometrial lesions. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006; 41 (6): 395-398.
12. Kayaselcuk F, Erkanli S, Bolat F, Seydaoglu G, Kuscu E, Demirhan B. Expression of cyclin H in normal and cancerous endometrium, its correlation with other cyclins, and association with clinicopathologic parameters. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (1): 402-408.
13. Balan R, Amălinei C, Cozma L, Gheorghiţă V, Boeru C, Cotuţiu C. Expresia ciclinei D1 în endometrul hiperplastic şi neoplastic şi corelaţia sa cu Ki67. *Al 2-lea Simpozion Naţional de Patologie*. Bucureşti, noiembrie 2004, 19.

NOUTĂŢI

BACTERIEMIA CU LEUCONOSTOC SPP LA PACIENŢI FĂRĂ TULBURĂRI IMUNOLOGICE

Leuconostoc spp sunt cocobacili gram-pozitivi, catalază şi oxidază negativi, rezistenţi la vancomicină. Pot determina diferite tipuri de infecţii , dar până acum nu au fost descrise bacteriemii la pacienţi fără tulburări imunologice. Cinza Sanjurjo S et al. descriu un caz de bacteriemie la un pacient de 64 de ani, care suferise o operaţie de protezare valvulară cu 7 luni înainte de a dezvolta febră de origine necunoscută. Autorii au confirmat bacteriemia determiantă de Leuconostoc spp, iar tratamentul cu penicilină a determiant vindecarea. Leuconostoc spp ar trebui considerat ca posibil agent etiologic al infecţiilor determiante de microorganisme clasificate ca Streptococcus spp, mai ales dacă acestea sunt rezistente la vancomicină. (Cinza Sanjurjo S, Cabarcos Ortiz de Barron A, Castilla Galicia G, Lorenzo Zuniga V. Bacteraemia due to Leuconostoc spp. in a patient without immunological disorders. *An Med Interna* 2006; 23 (2): 77-79).

Maria Dan

STRATEGII DE DETECTARE ŞI FACTORI DE RISC ÎN CANCERELE CAVITĂŢII ORALE

Mihaela-Monica Scutariu[1], Maria Voroneanu[2], Maria Ursache[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Diagnostic Oro-Dentar şi Geronto-Stomatologie
2 Disciplina de Anesteziologie, Sedare şi Chirurgie Oro-Dentară

DETECTION STRATEGIES AND RISK FACTORS IN ORAL CANCERS (Abstract): Current methods used by health providers in early detection of oral cancers have some shortcomings, this is why, besides the clinical examination that combines the study of the head and neck, oral cavity, and the evaluation of general health status, now are available new ones, like intra oral camera, digital imaging, and computerized expert systems which offer new opportunities for clinically significant data collection, analysis, storing and use. Oral cancers are part of the upper aero-digestive cancers therefore they share the same epidemiologic features and risk factors. Main risk factors are tobacco and alcohol consumption. In the last decades, compared to men, women are increasingly exposed to these risk factors. Oral diagnostic specialities can offer a pro-active influence in the research of oral cancers and both professional and oral research associations can participate in establishing new strategies in oral cancers early detection. **Key words**: ORAL CANCERS, EARLY DETECTION STRATEGIES, RISK FACTORS

Cancerele cavităţii orale se integrează în cadrul general al cancerelor căilor aeriene superioare, cu caracteristică epidemiologică comună şi slabă ameliorare a rezultatelor tratamentului. Ele se particularizează, cel puţin teoretic, printr-o depistare mai facilă, cavitatea orală şi oro-faringele fiind uşor accesibile examenului direct, prin inspecţie şi palpare. Trăsătura critică este aceea că terenul pacienţilor (alcoolism şi tabagism pentru unii sau maladii cronice ale mucoasei pentru alţii), pe care se dezvoltă o astfel de patologie, scapă în mod constant circuitelor medicinii preventive.

STRATEGII DE DETECTARE PRECOCE A BOLILOR PREMALIGNE ŞI A CANCERULUI ORAL

Tehnicile curente utilizate de către furnizorii de sănătate în detectarea precoce a bolilor orale sunt: inspecţia clinică periodică a pacienţilor, ale cărei componente includ examinarea vizuală directă, palparea, evaluarea funcţională şi analiza semnelor şi simptomelor pacienţilor, aspectele pertinente ale istoricului pacientului care includ expunerea la tutun /alcool, fiind factori incluşi în procedura diagnostică.

Problemele nerezolvate în ceea ce priveşte examinarea clinică orală pentru bolile precoce, preneoplazice şi neoplazice includ:

- frecvenţă corectă a examinărilor clinice, atât în prezenţa cât şi în absenţa factorilor de risc (expunere la alcool şi tutun),
- criterile pentru decizia de a se realiza o biopsie,
- criteriile pentru identificarea situsurilor pentru biopsie, inclusiv selectarea situsurilor posibil a furniza informaţii diagnostice semnificative,

• managementul adecvat al pacienţilor cu boală suspicionată persistentă sau recurentă clinic, care la biopsia demonstrează doar alterări epiteliale nespecifice (hiperparakeratoză, acantoză).

Strategiile de depistare precoce cancerului oral pot fi realizate, pe de o parte, prin creşterea conştientizării profesionale şi a publicului larg asupra cancerului oral, iar pe de altă parte, prin sublinierea ameninţării pe care o constituie aceasta boală asupra bunăstării generale a populaţiei (1).

Apariţia de noi tehnologii aplicabile detectării precoce a bolilor orale aduce o complexitate suplimentară problemei luate în consideraţie.

Fotografia intra-orală folosită multă vreme în documentarea aspectului unei leziuni orale este depăşită la ora actuală de apariţia imagisticii digitale şi a tehnologiilor computerizate, care extind oportunităţile de evaluare pe termen lung a pacientului, creând astfel potenţialul pentru o analiză asistată computerizat, cu imagini secvenţiale, pentru detectarea modificărilor precoce subtile ale afecţiunilor orale (2).

Oral CDX® (sistem ce utilizează o mică perie cu care se obţin eşantioane de celule din zonele suspecte, analizate în laborator prin analiză computerizată) (fig. 1) şi ViziLite®/ ViziLite® Plus (Zila Pharmaceuticals) (fig. 2) - sistem ce combină tehnologia de screening oral prin tehnologie avansată de lumină chemo-luminiscentă care detectează anormalităţile, cu TBlue630™ - albastru de toluidină - pentru marcarea leziunilor identificate în timpul examinării cu ViziLite - sunt tehnologii care oferă alternative adiţionale pentru evaluarea pacientului (fig. 3).

Aplicarea aşa numitelor programe de inteligenţă artificială şi a sistemelor expert, furnizează noi oportunităţi pentru colectarea, analiza şi aplicarea datelor cu semnificaţie clinică.

O provocare majoră o constituie integrarea adecvată a acestor tehnologii ca şi a altora în tehnicile standard de examinare, pentru a formula o metodă optimă de examinare a pacientului, în cazul afecţiunilor orale.

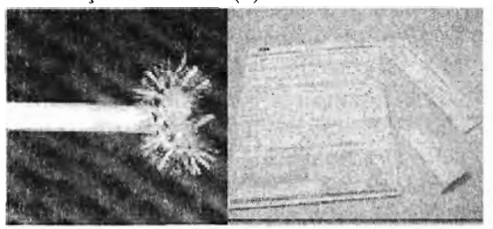


Fig. 1. Oral CDX®

Fig. 2. ViziLite®

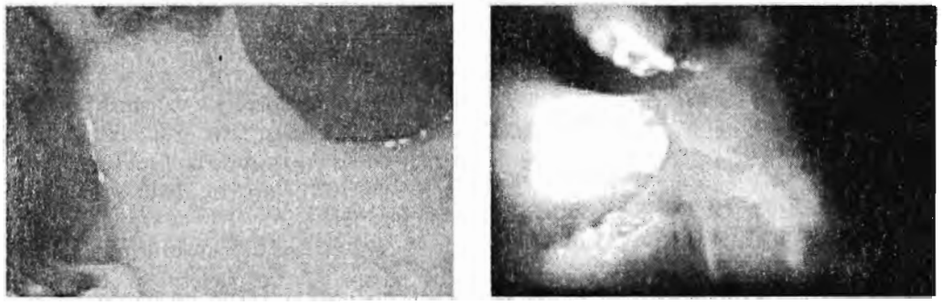


Fig. 3. Evidenţierea patologiei orale prin inspecţie *vs* sistemul ViziLite®

Se pare ca specialităţile de diagnostic dentar pot oferi o influenţă pro-activă în cercetarea în acest domeniu. Atât organizaţiile profesionale, cât şi cercetătorii din domeniul sănătăţii orale pot fi implicaţi în formularea unor linii de conduită în ceea ce priveşte detectarea afecţiunilor orale. În acest mod se poate contribui la dezvoltarea şi implementarea unor programe sistematice de cercetare pentru a evalua rezultatele metodelor alternative în prevenţia, diagnosticul şi tratamentul afecţiunilor orale.

STRATEGII INSTITUŢIONALE DE DETECTARE A CANCERULUI ORAL

La ora actuală, interesul specialiştilor este de a evalua oportunităţile pentru a lărgi programele educaţionale, sugerând opţiunea realocării de către organizaţii profesionale şi specializate a întrunirii de resurse pentru a crea noi căi de răspândire a cunoştinţelor privind cancerul oral şi a bolilor premaligne, atât către cadrele specializate cât şi către publicul larg (1).

Rezultatele intenţionate în urma acestor programe educaţionale includ competenţa profesională mărită în diagnosticul clinic şi managementul bolii orale şi o cerere lărgită a publicului pentru astfel de servicii profesionale.

O strategie instituţională este legată de obţinerea continuă de informaţii şi analiza programelor menţionate prin înregistrarea cancerelor.

Majoritatea statelor lucrează cu astfel de programe, obţinând informaţii despre pacient şi furnizorul de servicii de sănătate, care se referă la noile cazuri de cancer diagnosticate. Prin analiza acestor date, forurile competente furnizează guvernului şi agenţiilor de îngrijire de sănătate, cât şi publicului larg, informaţii despre incidenţa cancerului oral şi detaliile istorice adiacente.

O altă strategie care poate mări eficienţa profesională în detectarea cancerului oral este aceea care solicită participarea instituţiilor de îngrijire de sănătate academice, prin intermediul imaginilor digitizate şi internetului.

Universităţile şi spitalele sunt capabile de a distribui şi a primi date, virtual nelimitate, prin text sau prin imagine. Aceste instituţii trebuie sa examineze oportunităţile pentru a stabili link-uri active cu societăţile dentare locale şi regionale, cât şi cu furnizorii de sănătate ce lucrează în sistemul privat, făcând astfel larg disponibile resursele informaţionale computerizate.

De asemenea, instituţiile academice şi de îngrijiri de sănătate trebuie sa aibă în atenţie dezvoltarea şi promovarea comunicării pe bază de internet, fapt care permite specialiştilor din medicina dentară să facă schimb reciproc de informaţii.

FACTORI DE RISC IMPLICAŢI ÎN APARIŢA CANCERELOR ORALE

Principalii factori de risc ce trebuie urmăriţi şi evaluaţi în cadrul strategiilor de detectare a cancerelor orale sunt consumul de alcool şi tabagismul, ale căror efecte sunt sinergice şi nu aditive. Scăderea consumului de alcool duce şi la scăderea riscului de a dezvolta starea de boală.

Tutunul

Există o relaţie directă între intensitatea consumului tabacic şi apariţia cancerului cavităţii orale. Pentru riscul de 1 la un fumător, acelaşi risc este de 1,52 dacă consumul este de 20 de ţigări pe zi şi 2,43 dacă consumul depăşeste 40 de ţigări pe zi (3). Există riscuri relative de cancer al cavităţii orale de 3,9 (10-19 ţigări pe zi), 8,6 (20-29 ţigări pe zi) şi 15,4 (pentru mai mult de 30 de ţigări pe zi)(4,5).

Între 80 şi 96% dintre pacienţii care suferă de cancer al cavităţii orale sau de orofaringe sunt fumători. Studiul făcut de Burgère (6) pe 2000 de cazuri de carcinom epidermoid al căilor aerodigestive superioare arată că, în 95% din cazuri, tabagismul durează de mai mult de 25 de ani.

Zilnic aceşti bolnavi fumează în medie 30 de grame de tabac (ţigări) pentru bărbaţi şi 14 grame de tabac (ţigări) pentru femei. Pentru 95% din cazurile de cancer al căilor aerodigestive superioare, cantitatea totală de tabac fumată depăşeste 100 kg (sau 100.000 ţigări).

Numai 5% din cazurile de cancer epidermoid al căilor aerodigestive superioare survin la un nefumător. Cu cât tabagismul este mai de lungă durată şi puternic, cu atât riscul de cancer se măreşte: pragul critic de augmentare, de mărire semnificativă a riscului pare a se situa la 20 ani - pachet (un pachet cu 20 de ţigări pe zi timp de 20 de ani) (7). După renunţarea la fumat, riscul de cancer al căilor aerodigestive superioare scade progresiv pentru a se normaliza în jurul a 20 de ani după oprirea intoxicării (8).

Riscul creşte, printre altele, dacă fumul este inhalat, dacă ţigara se consumă până la capăt (concentraţia toxinelor în apropiere de capătul ţigării) sau dacă este consumat tutun brun. După unii autori (9), nu există diferenţele de risc între tutunul blond şi brun. Astăzi tendinţele evolutive ale consumului par să fie următoarele: debutul intoxicării mai precoce, mărirea proporţiei feminine din rândul fumătorilor, consumarea de tutun blond.

Pipa este la fel de toxică pentru mucoasa orală ca şi ţigara, din cauza marii concentraţii de gudron în fum, dar produce o temperatură de ardere mai puţin ridicată. Din cauza absenţei hârtiei, trabucul are şi el o temperatură de ardere mai scăzută, de unde rezultă o micşorare a toxicităţii sale (10).

Consumatorii tutunului de mestecat prezintă leziuni pe mucoasa buzelor sau pe faţa internă a obrajilor din cauza contactului direct cu carcinogenii şi din cauza adăugării de betel, nucă de Areque sau var (India, Asia de Sud Est) (11). Acest mod de consumare a tutunului poate fi responsabil de mărirea incidenţei cancerului de limbă la tineri (12).

Alcoolul

După unii autori (8) 12% din morţile cauzate de cancer sunt datorate consumului excesiv de alcool. Consumul moderat de alcool, la o persoană fumătoare - între 10-19 grame pe zi - are un efect redus sau chiar absent, în ceea ce priveşte apariţia cancerului căilor aerodigestive superioare. În schimb, consumarea de tutun, asociată cu o doză zilnică de alcool, în special mai mare de 50 de grame, are un efect de cele mai multe ori multiplicator asupra riscului de a se dezvolta un carcinom epidermoid al căilor aerodigestive superioare. Astfel, riscul relativ de cancer al orofaringelui la fumătorii care sunt şi băutori excesivi, este de 6 ori mai mare decât riscul prezent la fumătorii care nu consumă alcool.

Cavitatea bucală, orofaringele şi hipolaringele sunt cu precădere ţinte ale acţiunii alcoolului la nivelul căilor aerodigestive superioare.

De fapt, problema majoră este legată de intricare sistematică a intoxicărilor etilico-tabacice. Devine dificil, dacă nu imposibil, de a defini partea de responsabilitate exactă a fiecăruia dintre aceşti doi factori. Per total, alcoolul şi tutunul acţionează nu doar aditiv, ci potenţându-se reciproc. Etanolul în sine nu este un carcinogen direct, în schimb acţiunea sa locală şi metaboliţii săi joacă un rol de loc neglijabil în riscul apariţiei cancerului cavităţii bucale.

Astfel, contactul cu alcoolul induce o atrofie a epiteliului bucal. Etanolul favorizează penetrarea carcinogenilor prin mucoasa bucală, crescând permeabilitatea acestui ţesut şi augmentând solubilitatea acestor metaboliţi ai tabacului. În plus, anumite băuturi precum berea, conţin nitrozamine cancerigene, iar primul metabolit al etanolului – acetaldehida - este recunoscut în studiile făcute pe animale ca fiind cancerigen (13). La nivel general, consumul de alcool are efect asupra aportului nutritiv şi asupra metabolismului nutrienţilor, în particular al vitaminelor.

Factorii nutriţionali

Carenţa cronică de fier este responsabilă de stomatita susceptibilă să degenereze secundar în cancerul limbii. Acest sindrom a fost descris de Plummer şi Winson în SUA şi de Paterson şi Kelly în Anglia.

La femei, cancerul de limbă se consideră a fi asociat cu anemia feriprivă (14). Aceste cancere au dispărut în ţările cu un nivel înalt de dezvoltare. Carenţele vitaminice din malnutriţia izolată sau în cadrul unui etilism cronic facilitează probabil apariţia cancerelor cavităţii orale, în particular deficitul în vitamina C şi A (15).

Metabolismul vitaminei A şi a acidul retinoic este modificat prin ingurgitarea de alcool (etanolul şi vitamina A sunt catalizate de aceeaşi enzimă şi apare deci o competiţie metabolică în dauna producţiei de acid retinoic).

Se pare că un nivel intracelular scăzut de acid retinoic provoacă anomalii ale maturării epiteliale, propice dezvoltării cancerelor (16). Consumul de fructe şi legume, în cantităţi suficiente, are o acţiune protectoare, în particular la femei. Acestea prezintă de altfel un risc mărit de cancer al căilor aerodigestive superioare în caz de slăbire cronică. Trebuie subliniat totuşi rolul minor al acestor carenţe în faţa acţiunii cancerigene a cuplului alcool-tutun (17).

Factorii virali

În cazul unora dintre cancerele cavităţii orale, în mod special cu localizare în orofaringe, a fost pusă în evidenţă prezenţa HPV (Human Papilloma Virus). Cele două principale tipuri de HPV cancerigene sunt HPV16 şi HPV18 şi ar fi responsabile de o mutaţie a genei proteinei p53, cu rol în reglarea ciclului celular şi păstrarea integrităţii genomului (aminele aromatice ale tutunului ar avea aceeaşi acţiune mutagenă pe terenurile genetic fragile) (18).

Vârsta medie a pacienţilor purtători de cancer al cavităţii orale la care s-a găsit o infecţie cu Papillomavirus este inferioară vârstei de apariţie a acestor leziuni pe terenul etilicoco-tabacic cronic clasic şi aceşti factori de risc sunt de regulă absenţi (18).

Alţi factori

Starea oro-dentară precară. Deseori citată ca factor de risc al cancerului cavităţii bucale, responsabilitatea sa este dificil de pus în evidenţă ca element izolat, deşi se integrează în mod constant în contextul intoxicaţiei etilico-tabacice. S-ar părea că flora oro-faringiană, dezvoltată cu deosebire în cazul unei igiene precare, participă într-o manieră importantă la degradarea etanolului în acetaldehidă şi creşte concentraţiile locale ale acestui carcinogen (19).

Consumul de marijuana la scară mare în ţările industrializate este un fenomen relativ recent. El ar putea fi cauza creşterii numărului de cancere ale limbii la pacienţii sub 40 de ani. Pe plan experimental a fost demonstrat potenţialul cancerigen al produselor de combustie a haşişului (20).

LEZIUNI PRECANCEROASE

După Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), o leziune precanceroasă este o "alterare tisulară în cadrul căreia cancerul apare mai frecvent decât în ţesutul omolog normal".

Cancerele cavităţii orale apar cel mai des pe o mucoasă aparent sănătoasă. Totuşi ele pot surveni pe o leziune preexistentă, depistată de mai mult sau mai puţin timp, iar repartiţia anatomică a acestor leziuni este neomogenă, cu atingere preferenţială a regiunilor anterioare (buză inferioară, limba mobilă şi mucoasa jugală).

Leucokeratozele sau leziunile albe dezvoltate într-un context de intoxicare tabacică sunt denumite leucoplazii. Ele corespund anomaliilor de maturare a epiteliului bucal. În jur de 10% din cazurile de cancer evoluează pe leucoplazii cunoscute, a căror epidemiologie acoperă sensibil pe cea a carcinoamelor cavităţii bucale: mai mult

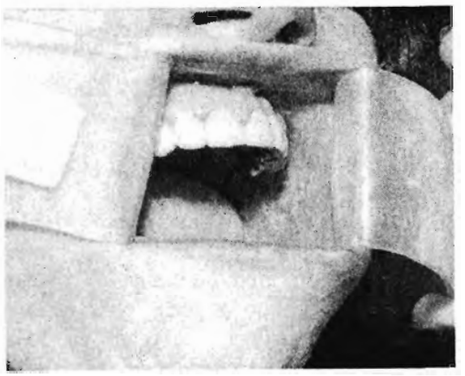


Fig. 4. Lichen plan pe mucoasa jugală

de 80% dintre bărbaţii peste 50 de ani, fumători înrăiţi. În jur de 5-20% din aceste leucoplazii degenerează. Rolul factorului timp este important, majoritatea leziunilor evoluând pe o durată de 10-15 ani inainte de a se transforma.

O fază intermediară de leucokeratoză neomogenă caracterizată prin prezenţa în interiorul leziunii albe de plaje eritematoase sau verucoase a fost deseori observată. În jur de 10% din cazurile de cancere ale cavităţii orale survin pe un teren neatins de nici o intoxicaţie etilico-tabacică (cancer "nemeritat"): de regulă se remarcă prezenţa unei leucokeratoze cunoscută de mult timp.

Adeseori este găsit un lichen mai vechi, cu formă atrofică sau erozivă. Localizările preferenţiale sunt obrajii (fig. 4), fibro-mucoasa gingivală, faţa ventrală şi marginea limbii (21).

Keratoza actinică labială se dezvoltă preferenţial la subiecţii cu activităţi în aer liber (agricultori, marinari, muncitori pe şantier) având obiceiuri tabacice. Omogenă la început, ea evoluează spre asociaţia de plaje keratozice şi exulcerate. Aceasta leziune precanceroasă se regăseşte în 66% din cazurile de cancer labial (4).

Din leziunile precanceroase binecunoscute leukoplazia este cea mai frecventă, tratamentul fiind dificil. Evitarea factorilor de risc nu este tot timpul respectată de către pacienţi. Caracterul întins sau localizarile multiple în cadrul cavităţii orale fac de cele mai multe ori ca prevenirea să fie imposibilă. Doar supravegherea constantă, prin regularitatea şi frecvenţa, sa permite depistarea leziunilor degenerate chiar de la debut.

Papilomatoza orală floridă - Maladie a subiectului în vârstă, se prezintă sub forma leziunilor verucoase, puţin infiltrante la început, dar cu tendinţe extensive. Degenerescenţa în carcinom este inevitabilă pe termen mai mult sau mai puţin lung. Ele trebuie considerate în ansamblu ca un cancer cu grad scăzut de malignitate (carcinom verucos).

Eritroplaziile nu sunt puse în evidenţă decât la 1% din cazurile de cancer al cavităţii orale. Este vorba de plăgi roşii, strălucitoare, neulcerate, cu margini nete şi mucoasa histologic displazică. Ele sunt observate la pacientul în vârstă, indiferent de sex, în localizare pelvilinguală sau retrocomisurală.

CONCLUZII

Subiectul cu riscul cel mai ridicat de a dezvolta un carcinom epidermoid al căilor aerodigestive superioare în general, şi al cavităţii orale în particular, rămâne actualmente persoana de peste 45 de ani, cu un nivel socio-economic mediu sau inferior, mare consumatoare de alcool şi tabac, cu o stare oro-dentară precară. Ca urmare a creşterii consumului de alcool şi tutun la femei, se anticipează că, în anii care vor veni, se va produce apariţia unei feminizări a acestei patologii.

Urmărirea leziunilor precanceroase se bazează pe evitarea factorilor de risc (oprirea consumului etilico-tabacic, îngrijirea cavităţii orale şi eliminarea dinţilor sau protezelor traumatizante), controlul psihologic al pacienţilor, exereza în caz de modificare suspectă a leziunii.

Tratamentul chirurgical, soluţie la alegere deoarece permite un studiu histologic al leziunilor şi a limitelor sale, întâmpina

două obstacole:

- caracterul întins al leziunii precanceroase sau multitudinea leziunilor
- caracterul recidivant al leziunii precanceroase, fie ca urmare a expunerii la risc, fie mult mai frecvent prin stabilitatea terenului (noi leziuni de lichen).

Supravegherea semestrială a leziunilor permite depistarea modificărilor apărute şi luarea în evidenţă a cancerului încă din stadiul precoce. Ea trebuie făcută pe o lungă perioadă, deseori pe viaţă.

BIBLIOGRAFIE

1. Gould AR. Early detection of oral premalignant disease and oral cancer: refining the process. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 397-398.
2. Gould AR. The American Dental Association's oral cancer campaign - an opportunity to make a difference. *Oral Surg Oral Med Oral Pathal Oral Radial Endod* 2002; 93: 377- 378.
3. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and the pharynx. *J Chronic Dis* 1972; 25: 711-716.
4. Barrelier P, Granon C. *Épidémiologie des cancers de la cavité buccale*. Encycl Méd Chir. Paris: Elsevier SAS, 1997.
5. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM et al. Smoking and drinking in relation of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3282-3287.
6. Brugere J. Cancer des VADS, influence des facteurs de risque sur la prévention et le traitement. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1982; 71: 1496-1500.
7. Marandas P. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles. In: *Collection ORL*. Paris: Masson, 2004.
8. Lewin F, Norell SE, Johansson H et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82: 1367-1375.
9. DeStefani E. Black tobacco, wine and mate in oropharygeal cancer. A case control study from Uruguay. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1988; 36: 389-394.
10. Marshall JR, Graham S, Haughey BP et al. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992; 28: 9-15.
11. Ko YC, Huang YL, Lee CH, Chen MJ, Lin LM, Tsai CC. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 450-453.
12. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 268-274.
13. Maier H, Sennewald E, Heller GF, Weidauer H. Chronic alcohol consumption. The key risk factor for pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 168-173.
14. Waldenström J. Iron and epithelium. Some clinical observations. *Acta Med Scand* 1938; 30 (suppl): 380-397.
15. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 39-44.
16. Homann N, Tillonen J, Meurman JH et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21: 663-668.
17. Winn DM. Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the southern United States. *Cancer Res* 1984; 44: 1216-1222.
18. Shima K, Kobayashi J, Saito I et al. Incidence of human papillomavirus 16 and 18 infection and p53 mutation in patients with oral cell carcinoma in Japan. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 445-450.
19. Maier H, Zoller J, Herrmann A, Kreiss M, Heller WD. Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 655-661.
20. Almadori G, Paludetti G, Cerullo M, Ottaviani F, d'Alatri L. Marijuana smoking as a possible cause of tongue carcinoma in young patients. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 896-899.

CARIA PRECOCE PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ORO-DENTARĂ

I.Dănilă, Adina Evghenikos
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Dentistică Preventivă

EARLY CHILDHOOD CARIES - A PUBLIC ORAL HEALTH PROBLEM. (Abstract): **Aim**: The purpose of this study was to determine the prevalence and severity of dental caries in preschool children from nurseries and kindergartens in Iaşi, an urban city in Romania. **Matherial and method**: The study assessed the dental health status in 2 age groups. The first group included 366 children aged 2,5-3 years and the second group included 455 children aged 4,5-5 years in 2005. The children were subjected to dental examination in 2005 and 2006 and the prevalence and severity of caries for each age group were determined. Evaluation was based on questionnaire completed by mothers and on clinical assessment of preschool children's oral health status. **Results**: The mean number of decayed, missing and filled primary teeth (dmft) in the first group was 1.76 in 2005 and 2.39 in 2006, while the significant caries index increased from 4.79 to 6.35 during this period of time. For the 4.5-5 year children, the mean values for the dmft index were 3.95 in 2005 and 3.67 in 2006, while significant caries index increased from 7.89 to 8.4. Early childhood caries are the result of both inadequate diet behavior and cariogenic germs transmission from mother. The presence and extension of carious lesions in primary teeth are the most important predictors of permanent teeth disease. The high prevalence and severity of dental caries in pre-schooled children indicated that dental health program that include both prevention and treatment services targeted for young children and their parents is urgently needed. **Conclusions**: Socio-economic status improvement, changes in lifestyle, effective use of oral health services, and most of all, oral hygiene and use of fluoride would lead to obvious changes in caries prevalence and severity of disease. The study high-lights the importance of change of attitudes and improvement of knowledge in parents, children and educators in order to reach a healthy lifestyle. **Key words**: EARLY CHILDHOOD CARIES, PREVALENCE, EDUCATION, PREVENTION

Cariile precoce în copilăria timpurie sunt datorate alimentaţiei inadecvate şi transmiterii bacteriilor cariogene de la mamă la copil (1,2,3).

În ţările europene industrializate au fost încurajate acţiuni care să reducă prevalenţa şi severitatea acestor manifestări, consecinţele fiind reducerea numărului de leziuni carioase şi creşterea numărului de copii indemni la carie (caries free) (4,5,6,7).

Îmbunătăţirea condiţiilor socio-economice, schimbarea stilului de viaţă, utilizarea efectivă a serviciilor de sănătate orală, igiena orală şi utilizarea fluorurilor au condus la schimbări evidente în patologia carioasă (8,9).

Cariile precoce sau cariile de biberon sunt datorate consumului frecvent de alimente şi băuturi dulci, mai ales în timpul somnului diurn (10,11).

Apariţia şi extinderea leziunilor carioase în dentiţia temporară reprezintă predictorul

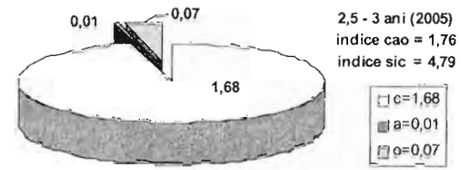


Fig. 1. Valoarea indicelui cao pentru lotul I la vârsta de 2,5-3 ani

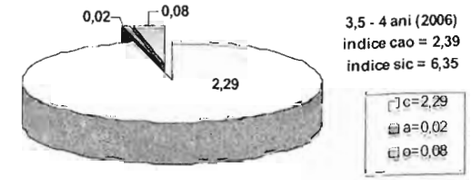


Fig. 2. Valoarea indicelui cao pentru lotul I la vârsta de 3,5-4 ani

principal de afectare a dentiţiei permanente.

Trebuie menţionat că preşcolarii cu leziuni carioase precoce provin, de regulă, din familii cu standard socio-economic redus (12), la care atât practicile de igienă orală cât şi noţiunile de igiena alimentaţiei sunt deficitare (13,14). Familiile din acest segment socio-economic nu au comportamente sanogene corespunzătoare, iar adresabilitatea la medicul stomatolog este redusă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a început în anul 2004 şi a cuprins copii preşcolari din creşe şi grădiniţe ale municipiului Iaşi.

Grădiniţele au fost astfel alese încât să cuprindă familii cu statusuri socio-economice diferite.

Studiul şi-a propus să evalueze copiii pe categorii de vârstă, de aceea am realizat două loturi:

- primul lot - copii de 2,5-3 ani (30-36 luni), lotul fiind reprezentat de 366 copii;
- al doilea lot - copii de 4,5- 5 ani (54-60 luni), lotul cuprinzând 455 copii.

Pentru evaluarea preşcolarilor s-a utilizat ca metodă de studiu chestionarul. Pe baza acestuia s-a evaluat atât statusul oro-dentar al copiilor, cât şi nivelul de cunoştinţe şi atitudini ale mamelor privind starea de sănătatea orală.

Chestionarele, ce se adresează părinţilor, mamelor în special, au fost completate nedirecţionat, individual, fără a fi influenţate de alţi vectori informaţionali.

Statusul oro-dentar al copiilor a fost efectuat prin inspecţie şi palpare de doi medici stomatologi, fiind consemnat indicele cao (carii simple, complicate, resturi radiculare, materialele folosite în obturarea leziunilor carioase).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În urma evaluării statusului oro-dentar pentru lotul I (grupa de vârstă 2,5-3 ani) în

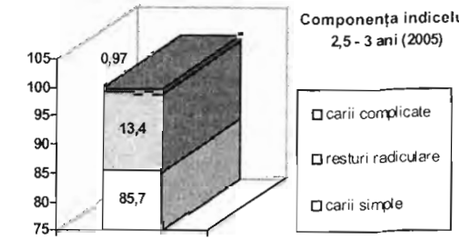


Fig. 3. Componenţa indicelui de carie pentru lotul I

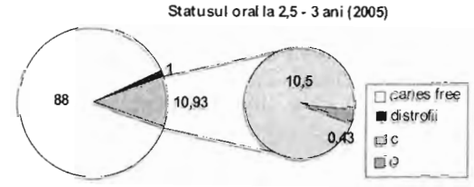


Fig. 4. Statusul oro-dentar pentru lotul I (evaluare 2005)

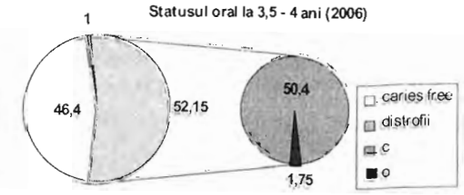


Fig. 5. Statusul oro-dentar pentru lotul I (evaluare 2006)

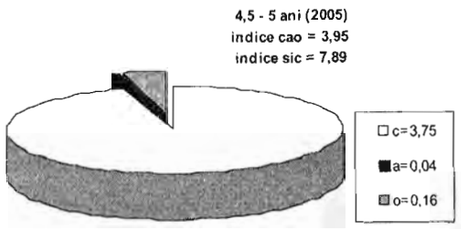


Fig. 6. Valoarea indicelui cao pentru lotul II la vârsta de 4,5-5 ani

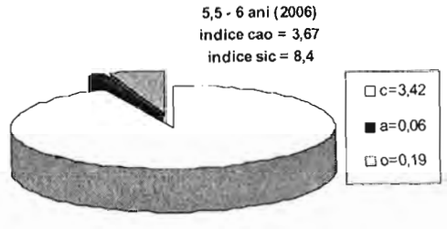


Fig.7. Valoarea indicelui cao pentru lotul II la vârsta de 5,5-6 ani

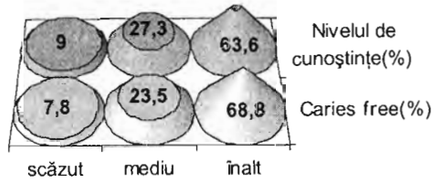


Fig. 8. Corelaţie între nivelul de cunoştinţe în sănătatea orală şi numărul de dinţi caries free

anul 2005 s-a găsit un indice cao de 1,76, ca la o următoare evaluare, în anul 2006, indicele cao să ajungă la valoarea 2,39 (fig. 1, 2).

Numărul de dinţi absenţi, respectiv obturaţi rămân aproximativ la aceeaşi valoare, dar creşte numărul de dinţi cariaţi de la 1,68 la 2,29.

Valoarea indicelui sic (significant caries index) în anul 2005 a fost 4,79, iar în anul 2006 - 6,35.

În lotul I la valoarea indicelui de carie 1,76 am găsit 85,7% dinţi cu carii simple, aproximativ 1% dinţi cu carii complicate şi 13,4% resturi radiculare. Pentru evaluarea din anul 2006 scad foarte uşor procentele pentru carii simple(84%), dar se dublează valoarea procentajului pentru carii complicate (2%) (fig. 3).

Dacă pentru grupa de vârstă 2,5-3 ani am găsit în anul 2005 - 88% copii indemni la carie, în anul 2006 numărul de copii caries free a scăzut până la valoarea de 46,4% (fig. 4, 5).

Concluzionăm că aceasta este vârsta optimă la care trebuie intervenit atât prin educaţie sanitară, cât şi prin ajutor din partea părinţilor şi dascălilor pentru a menţine o bună stare de sănătate orală.

O bună sănătate orală este benefică sănătăţii generale a copiilor, fiind importantă pentru a-i ajuta să mănânce, să vorbească, să râdă şi să-şi dezvolte propria personalitate (15).

În evaluarea statusului oro-dentar, pentru lotul II (grupa de vârstă 4,5-5 ani), s-a obţinut un indice cao de 3,95 în anul 2005 şi o valoare de 3,67 în anul 2006. Chiar dacă observăm o scădere a indicelui cao în 2006 faţă de anul 2005, datorită înlocuirii dinţilor deciduali cu cei definitivi, valoarea indicelui sic este cea care ne arată creşterea numărului de leziuni carioase (7,89 în anul 2005 şi 8,4 în anul 2006) (fig. 6, 7).

Pentru lotul II de copii am găsit 76% dinţi caries free în anul 2005, iar în anul 2006 numărul de dinţi fără leziuni carioase (indemni) a coborât până la valoarea de 25,7%.

Din valoarea indicelui cao - 86,7% sunt leziuni carioase simple, 11,3% - resturi radiculare şi 2% carii complicate, pentru ca în anul 2006 valoarea leziunilor carioase complicate să crească până la 4%.

În urma evaluării chestionarelor completate de către părinţi si a efectuării examenului clinic la copii am observat că numărul de dinţi indemni creşte direct proporţional cu nivelul de cunoştinţe privind starea de sănătate orală, cu alte cuvinte cu cât nivelul de cunoştinţe a părinţilor în sănătatea orală este mai scăzut cu atât

numărul de dinţi fără leziuni carioase la copii este mai mic (fig. 8).

CONCLUZII

Prevenţia orală la copii şi programele de educaţie pentru sănătatea orală sunt importante în promovarea sănătăţii orale.

Valoarea indicelui cao_t, pentru cele două loturi de studiu, este dată, în principal, de valoarea mare a indicelui de carie (c_t), şi mai puţin de valorile indicelui de obturaţie (o_t) şi a indicelui de dinţi absenţi (a_t).

Se observă că valoarea medie a indicelui de carie creşte progresiv de la o evaluare la alta, iar valorile indicelui sic (significant caries index) ne arată că în treimea din lot cu valorile cele mai mari ale indicelui cao_t se înregistrează valori mari.

În ceea ce priveşte componenţa indicelui de carie (c_t), am găsit, pentru ambele loturi de studiu, procentaje mai ridicate pentru leziuni carioase simple, urmate, în ordine descrescătoare, de resturi radiculare şi leziuni carioase complicate. Pe masură ce scade numărul de leziuni carioase simple, de la o analiză la alta, se remarcă creşterea numărului de resturi radiculare şi leziuni complicate.

Programele de educaţie pentru sănătatea orală, desfăşurate în unităţile de învăţământ preşcolar, trebuie să aibă ca scop implementarea, atât în rândul educatorilor, a preşcolarilor, dar şi a părinţilor acestora, de cunoştinţe care să modifice comportamentele neigienice, în vederea obţinerii unui stil de viaţă sanogen.

BIBLIOGRAFIE

1. Dănilă I. *Dentistică preventivă*. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 2006, 215-237.
2. Douglass JM, Tinanoff N, Tang JMW, Altman DS. Dental caries patterns and oral health behaviors in Arizona infants and toddlers. *Comm Dent Oral Epidemiol* 2001; 29: 14-22.
3. Holm AK. Caries in preschool child: international trend. *J Dent*1990; 18: 291-295.
4. Beltran-Aguilar ED, Estupinan-Day S, Baez R. Analysis of prevalence and trends of dental caries in the Americans between the 1970s and 1990s. *Int Dent J* 1999; 49: 322-329.
5. Burt B. Trends in caries prevalence in North American children. *Int Dent J* 1994; 44: 403-413.
6. Marthaler TM, O'Mullane D, Vbric V. The prevalence of dental caries in Europe 1990-95. *Caries Res* 1996; 30: 237-255.
7. World Health Organization: *Global Oral Health Data Bank*. Geneva: WHO 2000.
8. Bratthall D, Hansel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do experts believe? *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 416-422.
9. Petersen PE, Holst D: Utilization of dental services. In: Cohen L, Gift H editors. *Disease Prevention and Health Promotion: Socio-Dental Sciences in Action*. New York, Copenhagen: Munksgaard 1995, 341-386.
10. Reisine S, Douglass JM. Psychosocial and behavioral issues in early childhood caries. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1998; 26 (suppl 1): 32-44.
11. Seow WK. Biological mechanisms of early childhood caries. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1998; 26 (Suppl.1); 8-27.
12. Ivan A, Luca R, Stanciu I, Vinereanu A. Factori socio-demografici şi comportamentali în producerea cariei severe precoce la dinţii temporari. *Revista Română de Medicină Dentară* 2005, 8 (2): 45-50.
13. Quartey JB, Williamson DD. Prevalence of early chilhood caries at Harris Country clinics. *ASDC J Dent Children* 1999; 66: 127-131.
14. Ramos Gomez FJ, Tomar SL, Ellison J, Artiga N, Sintes J and Vicuna G. Assessment of early childhood caries and dietary habits in a population of migrant Hispanic children in Stockton, California. *ASDC J Dent Children* 1999, 66: 395-403.
15. *** Oral Health Promotion: A Practical Guide for Children's Services. *Dental Health Services*, Victoria, 2000.

15 ANI DE EXPERIENŢĂ ÎN UTILIZAREA LAMBOULUI MUSCULO-MUCOZAL LINGUAL

D. Gogălniceanu, Carmen Vicol, V.V. Costan, Dana Trandafir, Violeta Trandafir, P. Lupu-Bratiloveanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultaea de Medicină Dentară
Clinica de Chirurgie OMF

A REVIEW OF 15 YEARS OF EXPERIENCE IN USING THE MUSCULO - MUCOSAL LINGUAL FLAP (Abstract): **Material and method**: In the past 15 years (1991-2005) we used the muscular-mucosal lingual flap with posterior pedicle for 82 patients. **Results**: The main indication has been the reconstruction of the residual defects after resection of the mucosal mouth floor carcinomas (especially those located in the anterior third of the mouth or with gingival and alveolar invasion) or after resection of the gingival-alveolar mandible carcinomas with invasion of the mouth floor. Deglutition and phonation have been fully recovered at 14 to 20 days post-surgery, with temporary alterations during radiotherapy, due to radiation-induced mucositis. Mobility of the remaining of the tongue was acceptable and physiotherapy had a significant impact in recovering an intelligible phonation and for better mastication and deglutition due to compensatory hypertrophy of the lingual musculature. **Conclusion**: The muscular-mucosal lingual flap remains a good technical alternative for surgical reconstruction especially for advanced-age patients, heavy smokers or alcohol-consumers, patients with prior radiation therapy or patients with precarious co-operation for more advanced reconstructive techniques.
Key words: MUSCULO-MUCOZAL TONGUE FLAP, SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Lamboul musculomucozal (MM) lingual a fost utilizat pentru prima dată în reconstrucţia defectelor postoperatorii localizate la nivelul planşeului bucal anterior de Conley în 1957(1), apoi de Papaioannou 1966 (2) şi Assimakopoulos în 1988 (3). În România, după cunoştinţele noastre, acest lambou s-a utilizat începând cu anul 1988 în Clinica de 'Chirurgie OMF - Iaşi (4). Oricum, literatura de specialitate este săracă în date privind folosirea acestui lambou pentru refacerea planşeului bucal.

MATERIAL ŞI METODĂ

În intervalul de timp 1991-2005 această tehnică a fost utilizată în Clinica de Chirurgie OMF - Iaşi la 82 pacienţi, dintre care 5 femei şi 77 bărbaţi având vârsta între 38 - 85 de ani, cu predominanţă în decada a 6-a.

La 62 cazuri leziunea a fost localizată în planşeul bucal cu/fără extensie gingivo-alveolară, în 20 cazuri - gingivoalveolar mandibular extinse în planşeul bucal.

Cei mai mulţi pacienţi au fost în stadii avansate de boală: în stadiul II au fost 14 pacienţi, în stadiul III 36 iar în stadiul IV 32 de pacienţi.

În toate cazurile am utilizat lamboul MM lingual cu pedicul posterior. Tehnica a constat în despicarea mediană ori paramediană a limbii până la „V" - ul lingual păstrând intact pedicului vascular nutritiv. Lamboul lingual ipsilateral defectului post-operator rezultat prin exereza tumorii a fost disecat în grosimea sa pentru a fi etalat pe o suprafaţă cât mai mare şi suturat la marginile mucoasei jugale sau alveolare. Etalarea lamboului MM este deosebit de importantă deoarece pe de o parte este permisă o bună adaptare a lamboului la nivelul defectului iar pe de altă parte permite contracararea eficientă a efectului de „înrulare" pe care îl are acest lambou. Această înrulare, în afară de faptul că exercită o tensiune crescută la nivelul suturilor, ce favorizează dehiscenţele, determină şi apariţia unui lambou voluminos la nivelul planşeului bucal, cu efecte negative asupra deglutiţiei şi fonaţiei pacienţilor.

Segmentul restant de limbă se remodelează şi se suturează primar rezultând o limbă cu diametrul diminuat.

Tratamentul celor 82 de pacienţi a constat în extirparea formaţiunii tumorale precedată de celuloadenectomia: supraomohioidiană - unilaterală (19 cazuri) ori bilaterală (32 cazuri) şi radicală:

- modificată ipsilateral (20 cazuri) - cu conservarea nervului accesoriu, a venei jugulare interne şi a muşchiului sternocleidomastoidian
- modificată bilateral (8 cazuri) - cu conservarea nervului accesoriu, a venei jugulare interne şi a muşchiului sternocleidomastoidian
- unilaterală asociată cu supraomohioidiană contralateral 3 cazuri

De asemenea, a fost necesară rezecţie de mandibulă: marginală în 13 cazuri ori segmentară în 7 cazuri.

Marea majoritate a pacienţilor au făcut radioterapie: 8 preoperator şi 61 postoperator şi doar 2 au fost supuşi chimioterapiei.

REZULTATE

Rezultatele s-au înscris în parametrii scontaţi.

Au apărut o serie de complicaţii minore care, de regulă, nu au necesitat reintervenţii chirurgicale: necroze ale vârfului lamboului (10 cazuri), supuraţii superficiale şi sfacelarea unor porţiuni de mucoasă (9 cazuri), dehiscenţe ale ţesuturilor pe porţiuni de 1-2 cm (14 cazuri).

61 pacienţi au revenit la control (la o 1 lună, la 3 luni, la 6 luni şi la 1 an), 10 la un singur control iar 11 pacienţi au fost pierduţi din evidenţă.

Au fost înregistrate 3 recidive locale corectabile chirurgical, iar în 5 cazuri a fost necesară celuladenectomia radicală modificată contralateral la 4-6 luni de la intervenţia iniţială.

Dintre cei 61 pacienţi care au rămas în evidenţa noastră, 24 au decedat după cel putin 6 luni postoperator cu: recidive locale (13 cazuri), metastaze ganglionare cervicale (8 cazuri) ori metastaze pulmonare (3 cazuri).

Au supravieţuit după 5 ani de la operaţie 13 pacienţi (din totalul celor aflaţi în evidenţa noastră).

Vă prezentăm în continuare câteva cazuri rezolvate în clinică:

Cazul 1

Fig. 1. Carcinom mucoasa planşeului bucal anterior

Fig. 2. Aspectul plăgii postoperatorii

Fig. 3. Piesa de rezecţie tumorală

Fig. 4. Aspectul lamboului lingual musculomucozal paramedian

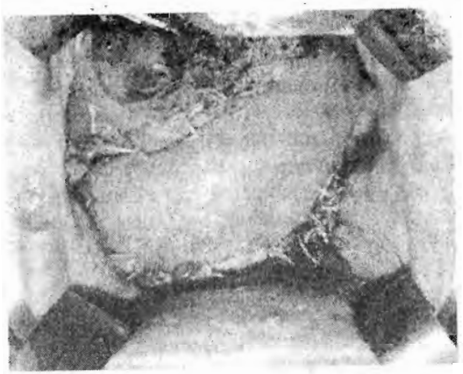


Fig. 5. Lamboul suturat la marginile defectului restant

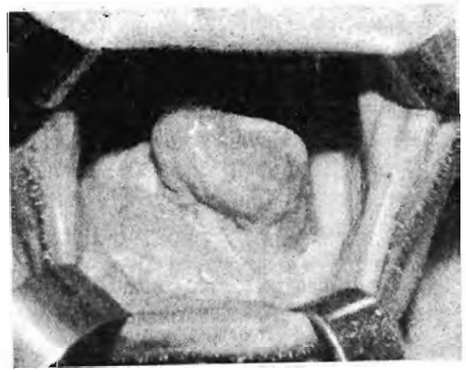


Fig. 6. Aspect la 3 ani postoperator

Cazul 2

Fig. 7. Carcinom gingivoalveolar arc anterior mandibular extins în planşeul bucal anterior

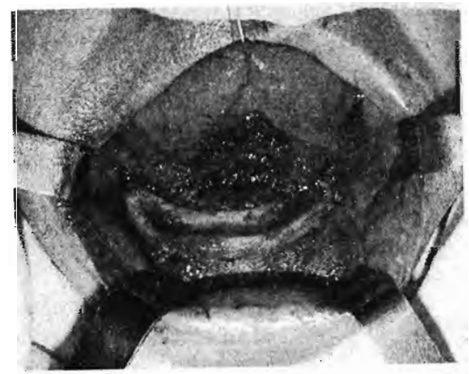


Fig. 8. Aspectul plăgii postoperatorii

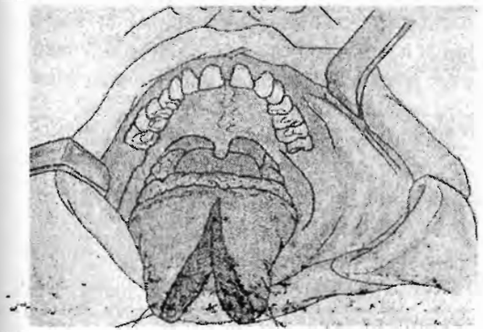


Fig. 9. Schiţa lamboului musculomucozal lingual median

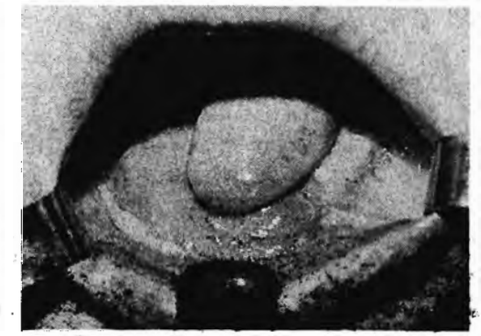


Fig. 10. Aspect postoperator la 4 ani

Cazul 3

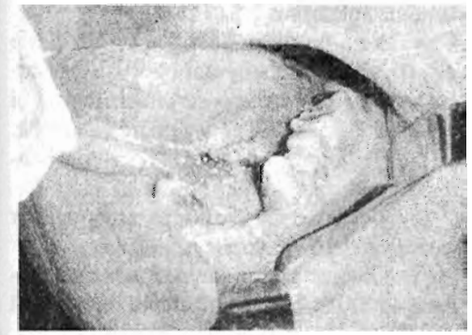


Fig. 11. Carcinom mucoasa planşeului bucal jumătatea stângă

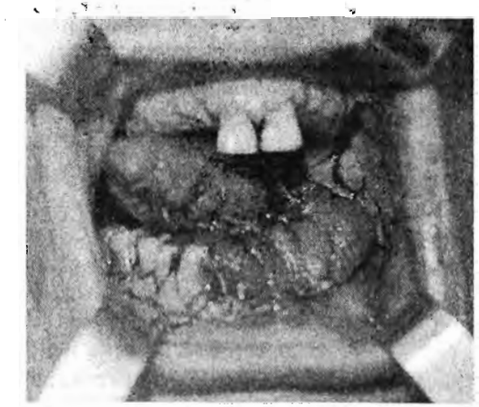


Fig. 12. Aspect postoperator precoce

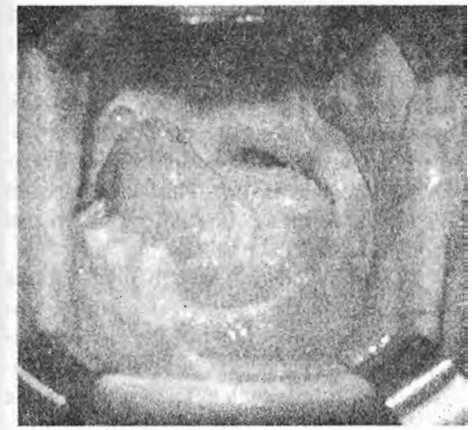


Fig. 13. Aspect postoperator la 3 ani

DISCUŢII

Tehnica lamboului MM lingual cu pedicul posterior am utilizat-o după exereza carcinoamelor de planşeu bucal cu preponderenţă în 1/3 anterioară precum şi a celor cu extensie gingivoalveolară şi a carcinoamelor gingivoalveolare mandibulare extinse în planşeul bucal anterior sau anterolateral.

Groapa rezultată după extirparea leziunii tumorale impune pe de o parte umplerea imediată a defectului creat prin îndepărtarea tumorii împreună cu masa musculoganglionară submento-submandibulară, cu sau fără rezecţia marginii osoase, a peretelui intern sau a unui segment mandibular iar pe de altă parte acoperirea cu ţesut de suprafaţă a ferestrei intraorale.

Se urmăreşte astfel :

• izolarea de mediul bucal a marginilor crude, a planurilor profunde şi a spaţiilor limitrofe;

• prevenirea instalării retracţiei tisulare prin cicatrizarea secundară şi deplasarea nedorită a planurilor moi şi osoase;

• desfiinţarea spaţiului mort rezultat prin îndepărtarea tumorii, loc de hemoragii secundare şi de limforagii;

• evitarea dramei prejudiciilor morfologice şi funcţionale postoperatorii fără reconstrucţie primară.

Opţiunea noastră pentru lamboul MM pediculat rezulat prin despicarea anteroposterioară a limbii, propus de Klopp şi Schurter (1956) (5) şi utilizat apoi de Papaioannou (1966) (2) şi Aassimakopoulos (1988) (3) în reconstrucţia planşeului bucal, are justificare practică datorită avantajelor sale:

1. Oferă o tehnică de confecţionare şi aplicare aproximativ uşoară, într-un timp relativ scurt, fără un instrumentar special.

2. Intervenţia este realizată într-un singur timp operator.

3. Evită neajunsurile şi riscurile multiplelor forme de materiale de transfer tisular de la distanţă sau din regiunile vecine.

4. Materialul musculo-mucozal reconstructiv:

a. se găseşte în cantitate apreciabilă în vecinătatea pierderii de substanţă, limba mobilă constituind o bancă generoasă de ţesuturi de acoperire cât şi de umplere;

b. este adaptat perfect mediului bucal;

c. are o structură parţial asemănătoare ţesutului îndepărtat;

d. este bogat vascularizat;

e. are posibilităţi de etalare largă în suprafaţă şi în profunzime. De Santos (1966) (6) aprecia că 1/2 din porţiunea mobilă a limbii poate acoperi 75-100 cm^2 din epiteliul bucal;

f. poate proteja intraoral un implant aloplastic şi hrăni un transplant osos pentru reconstrucţia mandibulară.

5. Rezultatele funcţionale, estetice, psihosociale şi familiale sunt bune, chiar foarte bune uneori şi pot fi ameliorate în timp prin intervenţii suplimentare minore, exerciţii şi adaptare.

Lamboul MM lingual prezintă însă unele dezavantaje:

1. Sacrifică o cantitate importantă de ţesut funcţional lingual.

2. În condiţiile în care muşchiul lingual rămâne inervat la nivelul lamboului apar forţe de tracţiune importante care fac ca riscul de dehiscenţă al suturilor să fie relativ crescut.

3. Tendinţa de „înrulare" a lamboului ce poate avea drept rezultat apariţia unui lambou voluminos.

4. Poate fi utilizat doar pentru pierderile de substanţă ale planşeului bucal şi/sau mucoasei gingivoalveolare de dimensiuni mici şi mijlocii situate în 1/3 anterioară şi laterală.

5. Determină tulburări de fonaţie imediate majore.

6. Desfiinţează şanţul paralingual dar care poate fi însă corectat ulterior.

7. Valoarea acestui lambou nu poate concura cu cea a lamboului antebrahial radial fasciocutanat sau a celui din marele pectoral.

CONCLUZII

Lamboul MM lingual rămâne o variantă tehnică alternativă de reconstrucţie mai ales pentru pacienţii cu vârstă înaintată, cu pierderi de substanţă relativ reduse, cu tare organice, mari consumatori de tutun şi alcool, cu igienă bucală precară, cu tratamente iradiante în prealabil, proveniţi din medii sociale ce fac dificilă colaborarea în scop reconstructiv prin alte metode.

Preferinţa pentru acest lambou îşi are justificarea în avantajele sale de ordin tehnic, morfologic şi funcţional. Absenţa tulburărilor notabile de fonaţie, deglutiţie, reducere a gustului precum şi cantitatea mare de ţesut, lungimea sa, excelenta vascularizaţie permit lărgirea indicaţiilor lamboului MM lingual.

BIBLIOGRAFIE

1. Conley JJ, De Amesti F, Pierce MK. Use of tongue flaps in head and neck surgery. *Surg* 1957; 41: 745-751.
2. Papaioannou AM. Reconstruction of the floor of the mouth by a pedicle tongue flap. *Surg Gynec Obstet* 1966; 122: 807 810.
3. Assimakopoulos D, Skevas A, Astier P. Cander du plancher buccal et lambeau lingual. *Les cahiers d'O.R.L.* 1988; XXII: 666-673.
4. Gogălniceanu D, Barna M, Vicol C, Voroneanu M, Popovici M. Reconstrucţia pierderilor de substanţă ale planşeului bucal cu lambouri de limbă despicată. *Rev Med Chir* 1995; 99: 87-92.
5. Klopp CT, Schurter M. Reconstruction of palate with tongue flap and repair of the tongue. *Cancer* 1956; 9: 1239-1243.
6. Guerrero-Santos J, Altamirano JT The use of lingual flaps in repair of fistulae of the hard palate. *Plast Reconstr Surg* 1966; 38: 123.

NOUTĂŢI

ROLUL MARKERILOR MOLECULARI ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE ŞI EVALUAREA PROGNOSTICULUI CANCERULUI PANCREATIC

Cancerul pancreatic reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate, reprezentând a patra cauză principală de deces prin cancer. Date statistice recente arată o supravieţuire generală de aproximativ 0,2-2%. Intervenţia chirurgicală reprezintă singura posibilitate de tratament curativ, însă doar 10-20% din pacienţi au un diagnostic precoce şi şansa unui tratament chirurgical iar rata de supravieţuire la cinci ani la acest subgrup de pacienţi este de numai 25%. Pornind de la aceste aspecte importante, există un interes deosebit pentru dezvoltarea unor tehnici noi pentru diagnosticul precoce, dar şi pentru o înţelegere mai bună a factorilor predictivi ai prognosticului în cancerul pancreatic. O abordare recentă pentru diagnosticul precoce şi evaluarea prognosticului pacienţilor cu cancer pancreatic constă în folosirea tehnicilor moleculare. Un studiu recent a analizat profilul expresiei genice la nivelul eşantioanelor tisulare obţinute prin puncţie fină aspirativă ghidată (PFA-EUS), prin analiză macro-array (1176 gene asociate cancerului) cu eşantioane cDNA disponibile comercial. Acest studiu a demonstrat clar fezabilitatea obţinerii unei cantităţi de ARN înalt-calitativ, suficiente pentru efectuarea reacţiilor cantitative real-time PCR, printr-o tehnică mini-invazivă de tipul PFA-EUS, efectuată în momentul diagnosticului iniţial, înaintea intervenţiei chirurgicale. Analiza prin hibridizare genomică comparativă a eşantioanelor obţinute prin PFA-EUS la pacienţii cu cancer pancreatic a permis evaluarea anomaliilor citogenetice ale întregului genom într-o etapă unică. Metodologia va permite evaluarea caracteristicilor biologice ale cancerului pancreatic înainte de tratament, fiind posibil să fie aplicată în studiile viitoare (Laurell H, Bouisson M, Berthelémy P et al. Identification of biomarkers of human pancreatic adenocarcinomas by expression profiling and validation with gene expression analysis in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration samples. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3344-3351).

Camelia Cojocaru

TUMORI BRUNE ALE MAXILARULUI ŞI MANDIBULEI ÎN NEUROFIBROMATOZA RECKLINGHAUSEN OBSERVAŢII PE MARGINEA UNUI CAZ

Eugenia Popescu[1],Cristina Popa[1],Voichiţa Mogoş[2], D. Niculescu[3], V. Dănilă[1], M. Balan[1], Liliana Moisii[4], Elisabeta Laba[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Clinica de chirurgie OMF a Spitalului "Sf.Spiridon"
5 Disciplina de Morfopatologie
Facultatea de Medicină
2 Clinica de Endocrinologie
3 Clinica I Chirurgie
4 Clinica de Radiologie Oncologie

BROWN TUMORS OF UPPER AND LOWER JAWS IN VON RECKLINGHAUSEN'S NEUROFIBROMATOSIS. CASE REPORT (Abstract): We report the case of a 41-year-old patient who presented multiple cafe au lait spots and exofitic tumors of the upper jaw, causing facial asymmetry and masticatory impairment. Physical examination and paraclinical investigations established the diagnosis of NF1 (type 1 neurofibromatosis) associated with brown tumors in jaws and left nasal bone, caused by a primary hyperparathyroidism (Oxyphillic adenoma). The paratiroidectomy determines brown tumors regression and sclerosis with no dependence on their localization. **Key words**: BROWN TUMORS, TYPE 1 NEUROFIBROMATOSIS, PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Neurofibromatozele (NF) reprezintă un grup heterogen de sindroame neurocutanate primare afectând ţesuturile derivate din crestele neurale (1). Heterogenitatea clinică a NF a ridicat şi ridică încă multe probleme oamenilor de ştiinţă care încearcă să realizeze o clasificare a acestor manifestări clinice şi să elaboreze criterii precise de stabilire a diagnosticului.

Cercetări de genetică moleculară au permis totuşi să se identifice 2 forme distincte de NF pe baza manifestărilor clinice şi a leziunilor genetice (NF1 şi NF2). Pe lângă aceste 2 forme s-au descris o serie de sindroame, ale căror manifestări clinice se suprapun parţial pe cele ale NF1 sau NF2, astfel încât Riccardi (2) a clasificat NF în 8 categorii. Această clasificare nu este folosită în practică deoarece anumite tipuri sunt insuficient definite. O clasificare precisă a NF se va realiza când patogenia acestei leziuni va fi elucidată.

NF1 (maladia von Recklinghausen a pielii -1882) este una din cele mai frecvente boli genetice cu transmitere dominant autosomală cu penetranţă completă şi expresivitate variabilă (3,4). Incidenţa la naştere se situează în jur de 1/3000 cazuri (5).

Gena responsabilă de apariţia NF1 este pe braţul lung al cromozomului 17. Criteriile de diagnostic ale National Institute of Health (NIH) în NF1 (6) sunt:

1. şase sau mai multe pete "café au lait" cu diametrul mai mare de 5 mm prepubertar şi 15 mm postpubertar;
2. două sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform;
3. pistrui în regiunea axilară şi inghinală;
4. gliom optic;
5. doi sau mai mulţi noduli LISCH;
6. leziuni osoase cum ar fi displazia aripii mari a sfenoidului sau subţierea corticalei oaselor lungi, cu sau fără pseudoartroză;
7. o rudă de gradul 1 cu NF1 stabilită pe baza criteriilor anterioare.

Osteita fibroasă chistică ca manifestare a hiperparatiroidismului primar a fost descrisă de acelaşi autor von Recklinghausen în 1891 şi este rezultatul direct al efectului hormonului paratiroidian la nivelul osului, determinând conversia potenţialului celulelor osteogenice din osteoblaste în osteoclaste cu rezorbţie osoasă şi formarea în exces de ţesut fibros nou (7). Tumorile brune fac parte din acest proces generalizat ce include (8): reducerea densităţii osoase, osteoporoza generalizată, rezorbţii osoase subperiostale ale falangelor şi claviculei,absenţa laminei dura în jurul dinţilor, aspect radiologic de demineralizare a oaselor craniului ("sare şi piper").

Spre deosebire de granuloamele centrale sau periferice cu celule gigante care apar solitare, tumorile brune determinate de hiperparatiroidism sunt multiple şi apar cu predilecţie în coaste, claviculă şi pelvis (9,10).

Fig. 1. Tumori brune la nivelul maxilarului superior

Tumorile brune cu localizare concomitentă în maxilar şi mandibulă sunt rare.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta P.G., 41 ani, asistentă medicală, a fost spitalizată în septembrie 2003 prezentând o formaţiune tumorală exofitică situată la nivelul rebordului alveolar maxilar drept (1.1-1.5), ocupând vestibulul bucal şi deformând regiunea labiojugală şi nazală de aceeaşi parte. Tumora era boselată roşie-violacee, sesilă, nedureroasă. Leziunea deforma bolta palatină şi depăşea linia mediană.

Examenul clinic a mai evidenţiat aspecte patologice şi la nivelul maxilarului stâng, unde rebordul alveolar şi bolta palatină de la linia mediană şi pînă la nivelul crestei zigomato-alveolare erau deformate (fig. 1). Mucoasa acoperitoare era uşor boselată, roşie violacee. Evoluţia a fost sesizată în urmă cu 8 luni şi a avut o creştere lentă, progresivă. Pe tegument, într-o maniera generalizată, prezenta multiple pete brune "café au lait" şi neurofibroame. Din antecedentele heredo-colaterale rezultă că mama bolnavei a prezentat aceeaşi boală şi a decedat subit la vârsta de 30 ani, fără a se putea preciza cauza.

Ortopantomografia a evidenţiat 4 zone de osteoliză: 2 la nivelul maxilarului şi 2 la nivelul mandibulei, cu dimensiuni de la 1 la 3 cm. Se mai constată un aspect gene-

Fig. 2. Ortopantomografia - 4 zone de osteoliză 2 pe maxilar şi 2 pe mandibulă

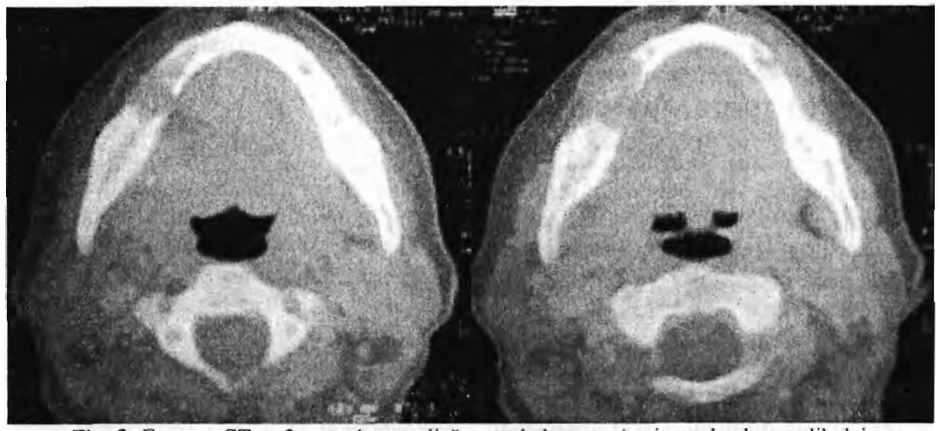


Fig. 3. Examen CT — 2 zone de osteoliză pe ambele ramuri orizontale ale mandibulei

Fig. 4. Examen CT — mase de ţesut moale cu zone de osteoliză la nivelul maxilarului superior

Fig. 5. Examen CT — liza osului nazal stâng ; leziune policiclică cu aspect condroid a osului nazal drept

ralizat de demineralizare a mandibulei şi absenţa laminei dura la toţi dinţii restanţi pe arcadă, cât şi resorbţii radiculare (fig. 2).

Examenul CT evidenţiază leziuni multiple:

• La nivelul hemimandibulei drepte se constată o zona de osteoliză cu limite imprecise de aprox. 2/1/1 cm şi prezenţa de ţesut moale în 1/2 stângă a mandibulei, adiacent liniei mediene, acelaşi aspect (aprox. 1 cm) (fig. 3).

• La nivelul procesului alveolar al maxilarului superior se evidenţiaza mase de ţesut moale cu zone de osteoliză, predominant anterior şi lateral stânga (2,9/1,6/2,75 cm), care se extind spre palatul dur (1/2 stângă şi anterior), cu posibilă invazie a palatului moale adiacent leziunii (fig. 4).

• Osteoliza osului nazal stâng. La nivelul osului nazal drept se evidenţiaza o formaţiune policiclică (1,87/0,87/2 cm), cu aspect condroid, fără leziuni osteolitice (fig. 5).

Fig. 6. Ecografie tiroidiană — leziune hipoecogenă în lobul tiroidian stâng

• Deviaţie dreaptă a septului nasal, cu calcificare grosieră mediană a acestuia şi obstrucţia cvasitotală a fosei nazale drepte.

• Nu sunt modificări CT la nivel cerebral.

Datorită multiplelor leziuni de la nivelul maxilarelor, alături de NF1, s-a suspicionat posibilitatea existenţei şi a unei afecţiuni endocrine, astfel încât s-au efectuat investigaţii suplimentare.

Examenul oftalmologic a evidenţiat formaţiuni iriene nodulare de culoare brună, sugestive pentru nodulii Lisch.

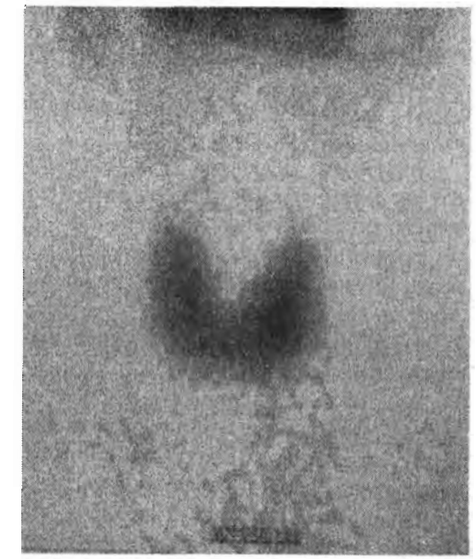


Fig. 7. Scintigrama tiroidiană -nodul afixator in LTS

Examenul endocrinologic a stabilit diagnosticul clinic de neurofibromatoză Recklinghausen NF1.

Ecografia tiroidiană a evidenţiat în polul inferior al lobului tiroidian stâng o leziune hipoecogenă (1,8/2,3/1,6 cm) (fig. 6).

Ecografia Doppler a pus în evidenţă un nodul hiperecogen vascularizat sub polul inferior al lobului tiroidian stâng

S-au efectuat dozări repetate de Ca, P,

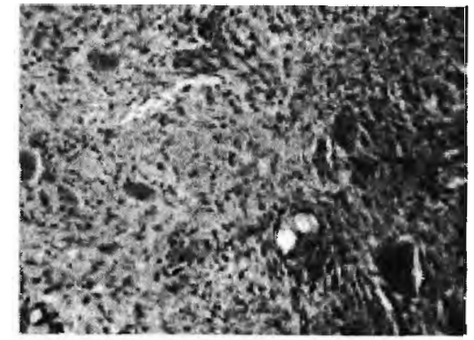


Fig. 8. Aspect histopatologic — tumoră brună mandibulară

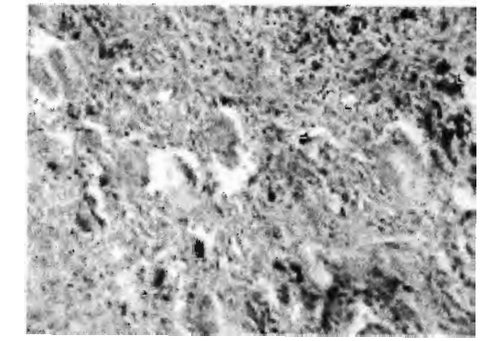


Fig. 9. Aspect histopatologic—tumoră brună maxilară

F.A., înregistrându-se valori în limite normale pentru Ca şi F.A., valorile P fiind uşor scăzute.

Radiografiile de mână şi craniu nu au evidenţiat aspecte patologice.

Scintigrama tiroidiană (^{99m}Tc) a evidenţiat un nodul afixator în polul inferior al lobului tiroidian stâng.

Ecografia abdominală a semnalat prezenţa litiazei renale: la nivelul rinichiului drept un calcul de 4 mm caliceal mijlociu; la nivelul rinichiului stâng un calcul de 3 mm caliceal mijlociu.

Sub anestezie generală s-a practicat extirparea leziunilor maxilarului 1/2 dreaptă şi ale mandibulei şi extracţia dinţilor restanţi nerecuperabili sau în raport cu tumorile.

Diagnosticul anatomopatologic a evidenţiat la nivelul tumorilor mandibulare focare de hemoragie recentă, celule gigante multinucleate dispersate într-o stromă fibrocelulara laxă (coloraţie HE) (fig. 8), iar la nivelul maxilarului numeroase macrofage ce conţin hemosiderină, celule gigante, stromă fibrocelulară (coloraţia Perls) (fig. 9). Aceste aspecte au permis stabilirea diagnosticului de tumori brune.

Pacienta a fost transferată la Clinica I Chirurgie unde i s-a practicat extirparea formaţiunii tumorale prin paratiroidectomie inferioară stângă.

Examenul anatomopatologic a evidenţiat macroscopic o formaţiune nodulară de 2,5/2/1,5 cm cu capsula netedă, subţire, pe secţiune omogenă, cu arie hemoragică rozcenuşie şi microscopic aspecte tipice pentru adenom paratiroidian cu celule oxifile.

Evoluţia postoperatorie imediată a fost bună. Pacienta nu a mai revenit la control.

DISCUŢII

Cazul clinic prezentat se încadrează în criteriile de diagnostic NYH (6) pentru NF1 întrucât pacienta prezenta: numeroase pete "café au lait", neurofibroame cutanate multiple generalizate, pistrui în regiunea axilară şi inghinală, noduli LISCH, cât şi o rudă de gradul 1 (mama) cu NF1.

Existenţa leziunilor osteolitice multiple la nivelul maxilarelor ne-au sugerat existenţa unei afecţiuni endocrine, respectiv a unui hiperparatiroidism primar. Deşi prin dozări repetate valorile calciului şi fosfatazei alcaline au fost în limite normale (fosforul fiind uşor scăzut), evidenţierea prin examen ecografic, eco-doppler şi respectiv scintigrafic a unei leziuni nodulare în polul inferior al lobului tiroidian stâng au condus spre ipoteza unui adenom paratiroidian stâng, fapt confirmat ulterior de examenul anatomopatologic al piesei operatorii după paratiroidectomie inferioară stângă. În plus valorile normale ale calciului seric explică absenţa semnelor şi simptomelor generale asociate hiperparatiroidismului primar (11): tulburări gastro-intestinale, neurologice, poliurie, polidipsie, dureri osoase, hipertensiune arterială. Ecografia abdominală a evidenţiat prezenţa unei litiaze renale. Parathormonul nu a putut fi determinat pe perioada spitalizării bolnavei.

Deşi tumorile brune determinate de hiperparatiroidism sunt multiple, localizările în maxilare sunt rare. Kar et al. (8), într-un studiu efectuat pe 40 de pacienţi (1990-2000), au întâlnit doar 4 cazuri de tumori brune cu localizare maxilo-facială. Localizările pe maxilar şi implicit pe palatul dur sunt extrem de rare (10,12). Din punct de vedere histopatologic tumorile brune trebuie diferenţiate de alte leziuni sau afecţiuni ce conţin celule gigante cum ar fi: tumora cu celule gigante, chistul osos anevrismal, granulomul reparator cu celule gigante, cherubism (8,10,11).

Extirparea tumorilor brune este indicată când leziunea produce desfigurări sau când afectează rezistenţa osului (11), deşi majoritatea autorilor consideră că extirparea adenomului paratiroidian determină în timp regresia parţială (sau completă) şi scleroza leziunilor (7,8,10,11). Alţi autori (13) tratează aceste leziuni iniţial cu corticosteroizi administraţi sistemic pentru a le reduce dimensiunea, după care le excizează.

În cazul prezentat a fost extirpată leziunea brună de la nivelul maxilarului drept, deoarece producea o asimetrie facială importantă, cât şi leziunile mandibulare. Leziunea de pe ramul orizontal drept mandibular putea determina la un traumatism minor fractură în os patologic. Tumora de la nivelul maxilarului stâng, extinsă în palatal dur şi în vălul palatin, cât şi leziunile osteolitice ale oaselor nazale, nu au fost extirpate, dar probabil au regresat spontan după îndepărtarea chirurgicală a adenomului oxifil paratiroidian stâng. Evoluţia nu poate fi precizată deoarece pacienta nu a mai revenit la controale periodice.

CONCLUZII

Toţi pacienţii care prezintă leziuni multiple cu celule gigante la nivelul oaselor maxilare trebuie investigate şi pentru paratiroidism.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin evaluare clinică, radiologică, biochimică şi anatomo-patologică.

Extirparea adenomului paratiroidian determină în timp regresia şi scleroza leziunilor cu celule gigante.

BIBLIOGRAFIE

1. Badiu CI, Ştefanache F. *Neurofibromatozele*. Iaşi: Ed. Cermi, 1998.
2. Riccardi VM. *Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History and Pathogenesis*. 2nd ed. Baltimore, London: The Johns Hopkins Univesity Press, 1992.
3. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL et al. NIH Conference: Neurofibromatosis 1 (Recklighausen disease) and Neurofibromatosis 2 (bilateral acostic neurofibromatosis) an update. *Ann InternMed* 1990; 113: 39-52.
4. vonDeimling A, Krone W, Menon AG. Neurofibromatosis type 1, pathology, clinical features and molecular genetics. *Brain Pathol* 1995; 5: 153-165.
5. Friedrich RE, Giese M, Schmelze R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2003; 31: 1-9.
6. *** National Institute of Health (NIH) Consensus Development Conference: Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575.
7. Goshen O, Aviel RS, Dori S et al. Brown tumor of hyperparathyroidism in the mandible associated with atypical parathyroid adenoma. *J Laringol Otol* 2000; 114: 302-306.
8. Kar DK, Gupta SK, Agarwal A, Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1352-1354
9. Silveberg SJ, Shane E, dela Cruz et al. Brown tumor of hyperparathyroidism in the mandible associated with atypical parathyroid adenoma. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 302-306.
10. Scott SN, Graham SM, Sato Y et al. Brown tumor of the palate in a patient with primary hyperparathyroidism. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 91-95.
11. Suarez-Cunqueiro MM, Schoen R, Kersten A, Klisch I, Schmelzeisen R. Brown tumor of the mandible as first manifestation of atypical parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 1024-1028.
12. Rosemberg EH, Guralnick WC. Hiperparatyroidism: A review of 220 proved cases with special emphasis on findings in the Jaw. *Oral Surg* 1962; 157: 82-87.
13. Martinez-Gavidia EM, Bagan JV, Milian-Masanet MA et al. Highly aggressive brown tumor of the maxilla as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29: 447-459.

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE, CLINICE ŞI DE LABORATOR ASUPRA PREVALENŢEI PURTĂTORILOR DE AgHBs ÎN JUDEŢUL IAŞI, ÎN PERIOADA 2001-2005

Elena Duca[1], Didona Scripcariu[1], Mihaela Trifan[2], Lavinia Scripcaru[3], Mihaela Fochi[1]
Autoritatea de Sănătate Publică Iaşi
1 Serviciul de Supraveghere şi Control al Bolilor Transmisibile
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3 Centrul Regional de Transfuzii Iaşi

PREVALENCE OF HBsAg CARRIERS IN IAŞI COUNTY IN 2001-2005 PERIOD. EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY STUDY (Abstract): The complex epidemiological process of viral hepatitis B is dominated, maintained and spreading out as a consequence of the high prevalence of the sources represented by HBsAg carriers. **Results**: In the interval 2001-2005, the prevalence of HBsAg carriers in the Iaşi County was close to the national average level of about 6%. In the age group 5-9 years, the prevalence is higher in males. During the study interval prevalence was higher in the age group 10-14 years and especially after the age 24-25 years. Among blood donors the prevalence of HBsAg carriers is significantly higher in the occasional and first-time donors. The medical staff, other than physicians, working in different medical units and belonging to various age groups have not shown significant differences in the prevalence of HBsAg carriers. **Key words**: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, LABORATORY, PREVALENCE, CARRIERS, HBsAg.

Infecţia cauzată de virusul hepatitei B (VHB) constituie o gravă ameninţare pentru sănătatea populaţională, la nivel mondial, prin impactul sever de ordin biologic şi socio-economic (1,2,3).

Procesul epidemiologic complex al hepatitei virale B (HVB) este dominat, întreţinut şi în continuă expansiune, urmare a existenţei, la valori de prevalenţă ridicate, a surselor reprezentate de purtătorii de VHB (4,5,6,7).

Folosind drept marker principal şi accesibil, prezenţa AgHBs, se pot evalua valorile de prevalenţă a purtătorilor pentru diferite arii geografice şi structuri demografice (8,9,10,11,12,13). Astfel, sunt delimitate, la nivel mondial, zone cu endemicitate înaltă cu o prevalenţă a purtătorilor de AgHBs care depăşeşte 8%, endemicitate medie, cu 2-7% şi redusă, cu o prevalenţă sub 2%.

Prevalenţa HVB cronice, ca şi a carcinomului hepatic, are valori care se asociază cu nivelurile purtătorilor cronici de VHB, dar prezintă diferenţe semnificative în raport cu ariile geografice continentale şi naţionale (14,15,16,17).

Reducerea intensităţii procesului de pandemizare a HVB, cu evitarea complicaţiilor, a numărului deceselor premature şi a pierderilor economice, este posibilă prin utilizarea intensivă a vaccinării. Experţii OMS au recomandat ca vaccinoprevenţia anti-HVB la copii, prin program, să fie introdusă în toate ţările până în 2007, iar

acoperirea cu trei doze de vaccin să ajungă la 90% până în anul 2010.

MATERIAL ŞI METODE

Ca material de studiu s-au folosit informaţiile rezultate din anchetele epidemiologice şi de laborator realizate de Serviciul de Supraveghere şi Control al Bolilor Transmisibile şi Laboratorul Autorităţii de Sănătate Publică Iaşi şi cele de la Centrul Regional de Transfuzii Iaşi.

Prelucrarea, evaluarea şi interpretarea datelor s-a realizat prin metode statistico-matematice şi computerizate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Prevalenţa purtătorilor de AgHBs, în judeţul Iaşi, în perioada 2001-2005, evaluată prin testarea unor variate categorii populaţionale, a înregistrat valori apropiate de media naţională, de 6%. Linia tendinţei şi valorile statistice pentru y şi R^2, au evidenţiat marcarea unei scăderi din anul 2001 către 2005. Această situaţie reflectă rezultatele măsurilor preventionale, inclusiv de extindere a programului de vaccinoprevenţie anti-HVB (tab. I, fig. 1).

TABELUL I
Evoluţia anuală a valorilor de prevalenţă a posesorilor de AgHBs, urmare a testării variatelor categorii populaţionale, în judeţul Iaşi, în perioada 2001-2005

Anul	Nr. persoane testate	Pozitivi	
		Nr.	%
2001	22 042	1299	5,89
2002	24 697	1382	5,60
2003	23 648	1238	5,24
2004	24 331	1323	5,44
2005	25 449	1318	5,18

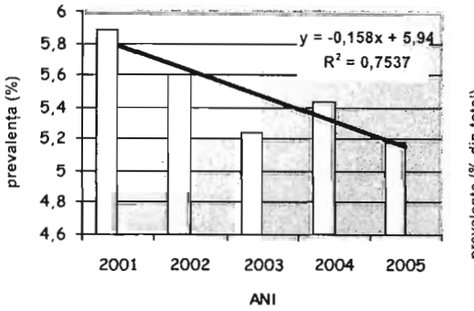


Fig. 1. Valorile anuale de prevalenţă a posesorilor de AgHBs, urmare a testării variatelor categorii populaţionale, în judeţul Iaşi, în perioada 2001-2005

2. Repartiţia pe grupuri de vârstă şi sex a unui lot de 6560 purtători de AgHBs, în perioada luată în studiu, a evidenţiat diferenţe semnificative în favoarea sexului masculin începând, îndeosebi, cu grupurile de vârstă 5-9 ani ($p<0,001$). În cazul aplicării pentru cele două eşantioane perechi a testului *t Student* bivariat, nu s-au remarcat diferenţe statistice semnificative ($p=0,078$). Se poate aprecia că starea de purtător cronic de AgHBs se instalează la grupurile de vârstă mai mari şi fără diferenţe pe sex, urmare a faptului că măsurile preventionale sunt comune (tab. II, fig. 2).

3. Analiza evoluţiei valorilor de prevalenţă a purtătorilor de AgHBs pe grupuri de vârstă şi ani calendaristici a scos în evidenţă că, pentru cei 5 ani luaţi în studiu, acestea au avut o creştere marcată după vârsta de 10-14 ani, şi importantă după 24-25. Anual, numărul total al purtătorilor a rămas relativ constant. Creşterea semnificativă a valorilor prevalenţei purtătorilor de AgHBs, după vârsta de 25 de ani, se explică prin multiplicarea comportamentelor şi a unor practici medico-sanitare cu

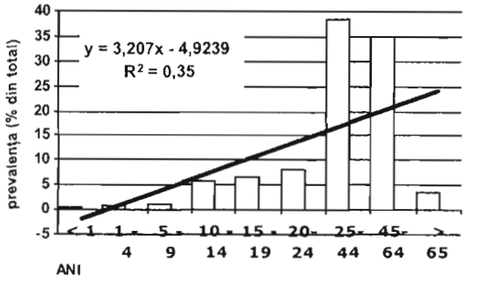


Fig. 2. Repartiţia pe grupuri de vârstă a unui lot de 6560 purtători de AgHBs, depistaţi în judeţul Iaşi, în perioada 2001-2005

TABELUL II

Repartiţia pe grupuri de vârstă şi sex a purtătorilor de AgHBs depistaţi în judeţul Iaşi, în perioada 2001-2005

Grupul de vârstă (ani)	Total purtători	Masculin		Feminin		Diferenţa M/F
		Nr.	%	Nr.	%	
< 1	17	8	47,06	9	52,94	DNS* la $p=0,05$
1 – 4	54	30	55,56	24	44,44	DNS la $p<0,01$; DS** la $p=0,05$
5 – 9	78	48	61,54	30	38,46	DS; $p<0,001$
10 – 14	377	238	63,13	139	36,87	DS; $p<0,001$
15 – 19	443	267	60, 27	176	39,73	DS; $p<0,001$
20 – 24	545	337	61,83	208	38,17	DS; $p<0,001$
25 – 44	2531	1671	66,10	860	33,90	DS; $p<0,001$
45 – 64	2296	1446	63,00	850	37,00	DS; $p<0,001$
≥ 65	219	128	58,44	91	41,56	DS; $p<0,001$

TABELUL III

Prevalenţa pe grupuri de vârstă şi ani calendaristici, cu raportare la total cazuri, a purtătorilor de AgHBs depistaţi în judeţul Iaşi, în perioada 2001-2005

Grupul de vârstă	ANI									
	2001		2002		2003		2004		2005	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
< 1	5	0,38	7	0,51	0	0,00	4	0,30	1	0,08
1 – 4	28	2,15	9	0,64	8	0,61	5	0,38	10	0,77
5 – 9	34	2,62	15	1,09	11	0,82	12	0,91	28	2,12
10 – 14	146	11,24	99	7,16	73	5,45	31	2,34	124	9,41
15 – 19	71	5,47	84	6,08	90	6,72	74	5,59	132	10,02
20 – 24	91	7,01	72	5,21	128	9,56	122	9,22	259	19,65
25 – 44	497	38,26	470	34,01	511	38,20	521	39,38	631	47,87
45 – 64	395	30,41	554	40,09	475	35,50	506	38,25	131	9,94
? 65	32	2,46	72	5,21	42	3,14	48	3,63	2	0,14
Total	1299	100,00	1382	100,00	1338	100,00	1323	100,00	1318	100,00

risc de transmitere a VHB (tab. III).

4. Evaluarea comparativă pe sex şi ani calendaristici a posesorilor de AgHBs printre donatorii de sânge permanenţi şi ocazionali, a relevat, pentru perioada 1992-2005, unele diferenţe. Astfel, la ambele categorii, prevalenţa purtătorilor de AgHBs a avut valori de la 0,10 la 0,53% la donatorii permanenţi şi mult crescute la cei ocazionali (1,28-1,67) ($p<0,01$) pentru ca, urmare a introducerii în 1995-1996 a unui sistem mai eficient de triere epidemiologică şi cu laboratorul, să se înregistreze, între 1997-2001, o scădere puternic semnificativă ($p<0,001$) la ambele categorii de donatori. Această etapă este urmată, în ultimii 4 ani luaţi în studiu, de o uşoară tendinţă de creştere a valorilor prevalenţei. Rezultă că intervenţiile preventionale pot, pe termen lung, să reducă ponderea riscului populaţional de transmitere a VHB (tab. IV). Peste tot în lume, donatorii de sânge sunt consideraţi markeri pentru prezenţa în populaţia generală a surselor de VHB reprezentate de „purtătorii sănătoşi" de AgHBs. Acest aspect a fost constatat prin evaluarea comparativă a depistării purtătorilor de AgHBs la prima donare şi la cele ulterioare. Ancheta epidemiologică şi investigaţiile de laborator au determinat scăderea valorilor de prevalenţă a purtătorilor de AgHBs la prima donare, de la 8-10% în 1996-1997 la 5-7% în 1998-2005. Drept consecinţă, la donările ulterioare a fost depistat un număr redus de purtători (0,7-2,5%). Diferenţa între cele două categorii a fost puternic semnificativă ($p<0,01$), ceea ce relevă eficienţa intervenţiilor preventionale pentru donatorii aflaţi la prima donare (tab. V).

5. Prevalenţa posesorilor de AgHBs la personalul cu pregătire medie din unităţile medico-sanitare, evaluată pentru anii 1995, 1996 şi 1997, a prezentat diferenţe nesemnificative ($p>0,05$) între personalul din spital şi alte categorii cu vârsta de până la şi peste 45 de ani şi în raport de sex. Se apreciază astfel că instruirea şi reinstruirea periodică, cu caracter prevenţional, reduce riscul de contractare a stării de purtător de AgHBs la personalul sanitar. Astfel, din lotul de 968 persoane investigate, purtătorii de AgHBs au înregistrat 9,43% pentru spitale şi 9,50% pentru alte categorii ($p>0,05$), valori de prevalenţă apropiate pentru aceşti ani, cu cele de la donatorii de sânge aflaţi la prima donare (10,8-8,8%) (tab. VI).

CONCLUZII

1. Procesul epidemiologic complex al HVB este dominat, întreţinut şi în continuă expansiune, ca urmare a existenţei la valori de prevalenţă ridicate a surselor, reprezentate de purtătorii de AgHBs.

2. Prevalenţa purtătorilor de AgHBs, în judeţul Iaşi, în perioada 2001-2005, evaluată urmare a testării unor variate categorii populaţionale, a înregistrat valori apropiate cu media naţională de aproximativ 6%.

3. Repartiţia pe grupuri de vârstă şi sex a purtătorilor de AgHBs a evidenţiat diferenţe semnificative în favoarea sexului masculin, începând cu grupurile de vârstă 5-9 ani.

4. Valorile de prevalenţă ale purtătorilor de AgHBs, pentru cinci ani luaţi în studiu, au crescut după vârsta de 10-14 ani şi intensiv, după 24-25 ani.

TABELUL IV

Evaluarea comparativă, pe sex şi ani calendaristici, a purtătorilor de AgHBs, printre donatorii de sânge permanenţi şi ocazionali, în judeţul Iaşi, între 1992-2005

Perioada	Donatori permanenţi								Donatori ocazionali							
	TOTAL		Masculin			Feminin			TOTAL		Masculin			Feminin		
	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%
1992-1996	63929	164	0,26	45909	123	0,27	18020	41	0,23	32347	408	1,26	22981	330	1,44	9366	78	0,83
1997-2000	47677	17	0,03	33070	13	0,04	47677	4	0,008	9383	33	0,35	6569	27	0,41	2814	6	0,21
2001-2005	38711	76	0,20	27240	54	0,20	11471	22	0,19	22625	67	0,30	16486	47	0,29	6139	20	0,33

TABELUL V

Prevalenţa purtătorilor de AgHBs depistaţi la prima şi comparativ la următoarele donări, printre donatorii de sânge din judeţul Iaşi, între 1992–2005

Perioada	Depistaţi la prima donare									Depistaţi la donările ulterioare								
	TOTAL			Masculin			Feminin			TOTAL			Masculin			Feminin		
	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%
1992-1996	17362	1748	10,06	13127	1429	10,88	4235	319	7,53	113638	2320	2,04	82017	1882	2,30	31621	438	1,38
1997-2000	8039	616	7,67	6117	502	8,02	2002	114	5,70	65099	665	1,57	45676	542	1,18	19423	123	0,63
2001-2005	18075	1101	6,10	13303	920	6,09	4772	181	3,80	179411	1244	0,70	57029	1021	17,57	22382	223	0,99

TABELUL VI

Prevalenţa posesorilor de AgHBs la personalul cu pregătire medie din variate categorii de unităţi pentru asistenţă medico-sanitară, din judeţul Iaşi, în perioada 1995 - 1997

Unităţi medico-sanitare	TOTAL			Vârsta (ani)	ANUL								
					1995			1996			1997		
	Nr. investig.	Nr. poz.	%		Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%	Nr. investig.	Nr. poz.	%
Spitale													
Femei	250	23	9,20	< 45	102	11	10,78	49	3	6,12	99	9	9,09
	153	14	9,15	> 45	53	2	3,77	23	3	13,04	77	9	11,68
Bărbaţi	44	8	18,18	< 45	12	-	-	11	-	-	21	8	38,09
	30	3	10,00	> 45	5	-	-	10	-	-	15	3	20,00
Total	477	48	9,43		172	13	7,55	93	6	6,45	212	29	13,67
Alte categorii													
Femei	250	23	9,20	< 45	3	-	-	23	2	8,69	224	21	9,37
	203	14	6,89	> 45	1	-	-	13	1	7,69	189	13	6,87
Bărbaţi	25	4	16,00	< 45	1	-	-	2	-	0,00	22	4	18,18
	13	1	7,69	> 45	-	-	0,00	-	-	0,00	13	1	7,69
Total	491	42	8,55		5	-	0,00	38	3	7,89	448	39	7,89
Total general	968	92	9,50		177	13	7,34	131	6	4,58	660	68	10,3

5. Prevalenţa purtătorilor de AgHBs a fost mai crescută la donatorii ocazionali şi la prima faţă de următoarele donări pentru perioada 1992–2005.

6. Personalul cu pregătire medie din diferite categorii de unităţi de asistenţă medico-sanitară şi cu vârste variate, nu a prezentat valori de prevalenţă a purtătorilor de AgHBs, cu diferenţe semnificative.

BIBLIOGRAFIE

1. Sabău M. Hepatita virală B. In: Ivan A editor. *Tratat de Epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi: Ed. Polirom, 2002. 269 - 283.
2. Voiculescu M. *Actualităţi în hepatologie*. Bucureşti: Ed. Infomedica, 1996.
3. Robins WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell, Douglas, Bennett editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. vol. 2. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000, 1652–1684.
4. Beldescu N, Bălan A, Popa R. Prevalenţa markerilor hepatitelor virale în populaţia generală. *Bacteriologia, virusologia, parazitologia, epidemiologia* 1995; 40: 101–108.
5. Bocşan I, Neamţu A, Rădulescu A et al. Studiul markerilor infecţiei cu virusurile hepatitelor B, C, D la politransfuzaţi. *Bacteriologia, virusologia, parazitologia, epidemiologia* 1995; 40: 109–113.
6. Dănilă M, Golea C, Popa R, Ilcuş R, Sabău M. Implicarea VHB în inducerea infecţiei persistente la unele grupuri populaţionale. *Clujul Medical* 1998; 3: 27–31.
7. Ngui SL, Watkins RP, Heptonstall J, Teo CG. Selective transmission of hepatitis B virus after percutaneous exposure. *J Infect Dis* 2000, 181: 838–843.
8. Zavate O, Ivan A et al. Sources of hepatitis B virus infection in hospital environment. *Rev Roum Méd Virol* 1975, 1: 63–69.
9. Zavate O, Ivan A et al. Incidence de l'antigène de l'hépatite B chez le personnel medico-sanitaire des hospitaux. *Arch L'Union Méd Balk* 1976, 14 (1): 40–45.
10. Ivan A, Burlea A, Ungureanu A, Zavate O. Cercetări privind starea de portaj a AgHBs într-o coelctivitate închisă de copii şcolari. *Rev Med Chir* 1978, 3: 479–482.
11. Zavate O, Ungureanu A, Ivan A, Burlea A. Serological markers of hepatitis type B in the apparently health population. *Arch Roum Path Exp Microbiol* 1979, 1: 89–93.
12. Ivan A et al. Riscul prin hepatita virală la personalul medico-sanitar din sectorul de obstetrică şi ginecologie. *Rev Obst Ginec* 1985, 3: 273–280.
13. Ungureanu A, Ivan A et al. Riscul de transmitere a infecţiei în familiile purtătorilor cronici de AgHBs. *Rev Med Chir* 1987, 1: 101–104.
14. Ungureanu A, Ivan A, Tiron S, Mitroi I. Date preliminare asupra posibilităţilor depistării precoce a riscului de carcinom hepatic primar la purtătorii de AgHBs. *Rev Med Chir* 1992, 3-4: 195–201.
15. Popa R, Iancu M, Cojan A, Marialaki E, Sabău M, Golea C, Dănilă M. Studiul prevalenţei markerilor serici ai infecţiei cu VHB la personalul medico-sanitar din Târgu Mureş. *Revista de Medicină şi Farmacie*, Târgu Mureş 1998, 44: 132–135.
16. Yenice N, Gokden Y, Erdem L et al. Transfusional transmitted virus seroprevalence in asymptomatic HBsAg (+) hepatitis B carriers. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39 (2): 174–177.
17. Liu CJ, Chen PJ et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis* 2006, 193 (9): 1258–1265.

ASPECTE PRIVIND MORTALITAEA PERINATALĂ DIN JUDEŢUL BOTOŞANI

Odetta Duma[1], Gina Puflea[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Sănătate Publică şi Management
2 Spitalul Judeţean de Urgenţă Botoşani

PERINATAL MORTALITY ISSUES IN BOTOŞANI COUNTY (Abstract): This paper describes the main features of perinatal mortality in Botoşani County, during 2005 year. **Material and methods**: A total number of 55 perinatal death files have been analysed and allowed establishing the following profile: 25-29 years old mother, married, secondary school graduate, performing domestic activities and hard-working in own household, with a poor socio-economical status, at first birth and a premature one, without previous health problems. **Results**: Pregnancy monitoring has not been performed in 27.2% due to lack of addressability to medical services, whereas most frequent obstetrical diseases have been placenta (21,8%) and umbilical cord anomalies (10.9%). These findings may be related to a poor concern of women for own health and for their baby's health. **Conclusion**: Socio-economical status must be especially taken into account by general practitioners in pregnant women counselling in order to detect risk factors and avoid perinatal deaths. **Key words**: PERINATAL MORTALITY, SOCIO-ECONOMICAL STATUS

Studierea mortalităţii perinatale cu subcomponentele sale *mortinatalitatea şi mortalitatea neonatală precoce* prezintă un interes aparte, constituind un indicator sensibil privind nivelul de dezvoltare socio-economică şi starea de sănătate a populaţiei (1). Mortinatalitatea este fenomenul morţii fetale tardive, între vârsta gestaţională de 28 de săptămâni şi data naşterii (2). Datorită cauzelor comune dintre mortinatalitate şi mortalitate neonatală precoce, în practică se comasează frecvenţa născuţilor morţi cu frecvenţa deceselor precoce sub forma mortalităţii perinatale (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea de faţă reprezintă un studiu descriptiv ce are ca scop evaluarea principalilor factori implicaţi în cele 55 de decese perinatale din judeţul Botoşani în cursul anului 2005. Au fost consultate datele înregistrate la Compartimentul de Statistică din Autoritatea de Sănătate Publică Botoşani, registrele de evidenţă şi fişele medicale. Sursa principală de date a reprezentat-o *fişa decesului perinatal*, în fiecare caz fiind completate date privind mama, copilul născut mort sau viu şi decedat şi cauzele decesului. Baza de date s-a realizat în Microsoft Acces din pachetul Microsoft Office, iar prelucrarea datelor s-a făcut cu programul EPIINFO 2004. Pentru compararea rezultatelor s-a utilizat testul χ^2 (4). Valoarea lui p care reflectă probabilitatea ca diferenţa dintre variabile să fie întâmplătoare a fost considerată a fi mai mare ca 0,05.

REZULTATE

Decesele perinatale au cuprins 31 născuţi morţi şi respectiv 24 născuţi vii şi

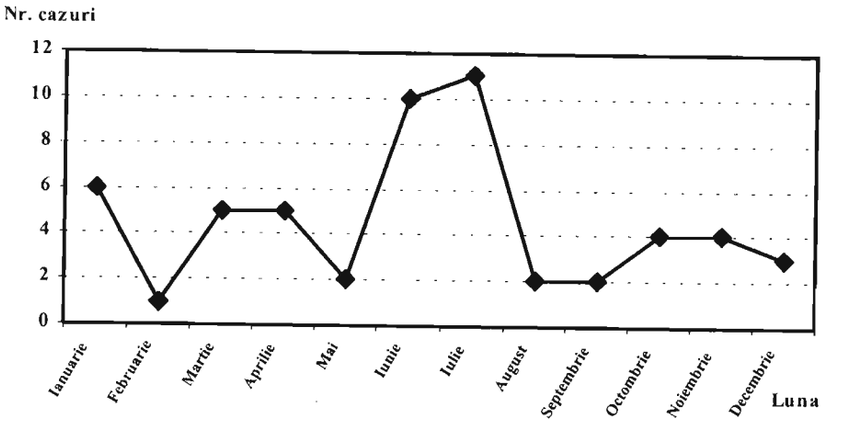


Fig. 1. Distribuţia deceselor perinatale pe luni calendaristice

decedaţi în intervalul 0-6 zile. Distribuţia pe luni calendaristice a cazurilor evidenţiază un număr maxim în iunie şi iulie, deci în sezonul cald (fig. 1).

Analizând vârsta mamei, s-a constatat o repartiţie relativ simetrică a cazurilor, cu valori maxime la 25-29 de ani (fig. 2). O proporţie de 40% din decesele perinatale s-au produs după vârsta de 30 de ani. În funcţie de mediul de reşedinţă s-a constatat faptul că în 25 de cazuri mama locuia la oraş (45,5%). Starea civilă majoritară a fost reprezentată de mamele căsătorite, într-o proporţie de numai 10,9% femeile fiind necăsătorite sau în concubinaj.

Nivelul de instruire a fost de asemenea analizat şi s-a constatat că peste jumătate (52,7%) din cele 55 de mame aveau studii liceale şi aproximativ un sfert (27,3%) studii gimnaziale (fig. 3). Nu a fost înregistrat nici un caz în care mama să aibă pregătire universitară.

În corelaţie cu nivelul educaţional se plasează situaţia economică a femeilor respective. Astfel, 6 din ele erau şomere sau fără ocupaţie (11%), 16 erau salariate (29%)

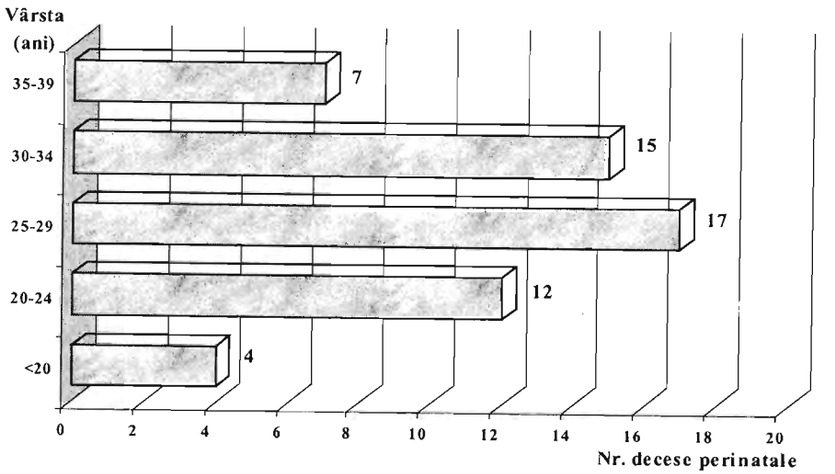


Fig. 2. Situaţia pe grupe de vârste a mamelor din lotul studiat

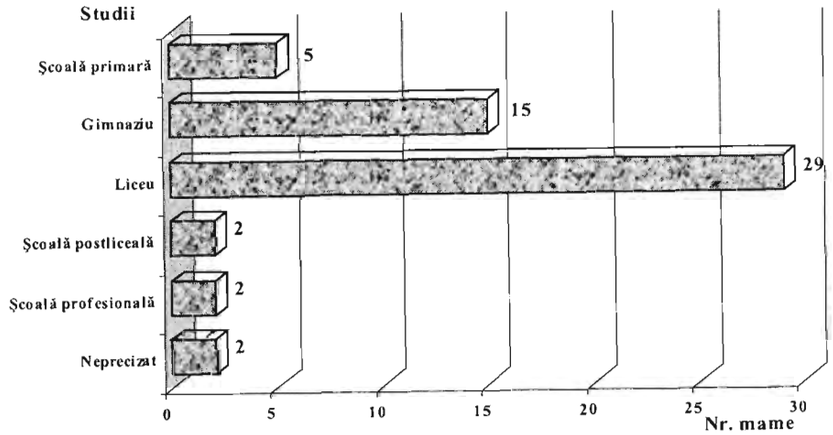


Fig. 3. Nivelul educaţional al mamelor cu copii născuţi morţi/decese 0-6 zile

TABELUL I

Respectarea repausului în ultimele 7 săptămâni de sarcină

Răspuns	Nr.	%
Da	38	69,1
Nu	4	7,3
Parţial	10	18,2
Neprecizat	3	5,4
Total	55	100,0

TABELUL II

Repartiţia controalelor prenatale în lotul investigat

Nr. controale	Nr. gravide	%
0	15	27,2
1-4	23	41,8
5-10	14	25,5
>11	3	5,5
Total	55	100,0

şi 33 erau casnice (60%).

Având în vedere că efortul reprezintă un factor declanşator al naşterii premature, dar şi un factor de risc pentru decesul fătului, a fost analizat felul muncii după luna a cincea de sarcină. Toate femeile au declarat că au făcut munci obişnuite, fără eforturi deosebite, dar la întrebarea „Aţi făcut efort fizic deosebit în sarcină?", două din ele au declarat că da (3,6%). În acelaşi timp, în ultimele şapte săptămâni de sarcină femeile au declarat că au respectat repausul numai în proporţie de 69,1% (tab. I). Nici o femeie nu a declarat că a suferit traumatisme psihice când era gravidă.

Rangul naşterii cel mai frecvent întâlnit a fost unu, 29 din femei (52,7%) fiind primipare. Pe măsura creşterii rangului, numărul de decese perinatale s-a redus de la 14 cazuri la a doua naştere, la 5 cazuri la a treia naştere, 3 cazuri la a patra naştere şi 2 cazuri la a cincea naştere şi respectiv, a opta naştere.

Preocuparea mamelor pentru viitorul copil ca şi posibilitatea de a detecta din timp eventuale anomalii au fost ilustrate prin numărul de controale prenatale efectuate (tab. II). Cele mai frecvent întâlnite cazuri (41,8%) au fost femeile care au efectuat 1-4 controale pe toată durata sarcinii. În jumătate din cazuri (50,1%) sarcina a evoluat normal, iar într-o proporţie de 30,9% era o sarcină patologică. Pentru restul cazurilor nu s-a putut specifica din fişa de declarare în ce categorie se situează.

Dintre afecţiunile materne generale ce ar fi putut influenţa evoluţia sarcinii menţionăm: anemie severă 1 caz; Rh negativ 1 caz; diabet zaharat 1 caz; infecţii urinare 2 cazuri; varicelă în săptămâna 26 de sarcină 1 caz. Altă categorie de afecţiuni cu risc au fost cele obstetricale. Pe primul loc ca frecvenţă au fost anomaliile de placentă (21,8%), urmate de iminenţa de avort în primele săptămâni/ naşterea prematură (12,7%) şi anomalii de cordon ombilical (10,9%).

Durata gestaţiei a fost analizată în fiecare caz, ştiut fiind faptul că prematuritatea reprezintă un factor de risc pentru decesul perinatal. Vârsta medie a sarcinii în cele 55 de cazuri a fost de $36 \pm 2,1$ de săptămâni, deci o valoare ce se apropie de normal. Situaţia cazurilor pe grupe de vârstă a fost următoarea: <28 de săptămâni 1 caz (1,9%); 28-37 de săptămâni 28 de cazuri (50,9%); 38-42 de săptămâni 26 de cazuri (47,2%). Aproximativ trei sferturi din naşteri s-au desfăşurat natural (76,4%), restul fiind cu intervenţii obstetricale (aplicare de forceps şi cezariană).

Din totalul deceselor perinatale 33 erau de sex masculin (60%), 21 de sex feminin, iar într-un singur caz nu s-a putut stabili cu certitudine datorită multiplelor malformaţii. Decesul s-a produs antepartum în 27 de cazuri (49,1%), intrapartum în 4 cazuri (7,3%) şi în primele 6 zile de viaţă (43,6%).

DISCUŢII

Probabilitatea ca o naştere să se soldeze cu un născut mort a fost aproximativ egală cu cea de deces în prima săptămână de viaţă. Astfel, în prima categorie s-au situat peste jumătate (56,4%) din totalul cazurilor. Cele mai frecvente decese perinatale s-au înregistrat în lunile de vară iunie şi iulie în care se constată temperaturi ridicate.

Deşi este unanim acceptat că riscul legat de vârstă apare când mama este minoră sau are peste 35 de ani, datele analizate pe grupe de vârstă cincinale nu evidenţiază clar acest lucru, frecvenţa evenimentelor variind de la 7,3% mame <20 de ani, la 30,9% mame de 25-29 de ani. Chiar dacă domiciliul mamei în mediul rural a fost mai frecvent întâlnit, nu s-au constatat diferenţe semnificative între cele două variabile ($p > 0,05$).

Statusul marital de femeie necăsătorită sau în concubinaj nu a putut fi asociat cu un risc semnificativ de deces perinatal. Având în vedere că nivelul educaţional mai frecvent declarat corespundea studiilor liceale, că în nici un caz de deces mama nu avea pregătire universitară şi că mai mult de două treimi din mame erau casnice, şomere sau fără ocupaţie (deci nu realizau venituri), se poate spune că în lotul studiat mai important în stabilirea factorilor de risc perinatal a fost statusul socio-economic decât nivelul de instruire. Sărăcia poate fi considerată ca un factor de risc în decesul perinatal şi în general se corelează cu nivelul de instruire.

Deşi toate femeile au declarat iniţial că au făcut munci obişnuite, fără eforturi deosebite pe durata sarcinii, doar două treimi au respectat repausul în ultimele 7 săptămâni de sarcină. Răspunsurile neconcordante legate de "repaus", "efort fizic deosebit" sau "muncă obişnuită" evidenţiază faptul că multe femei nu conştientizează riscurile pentru sarcină a muncii "aşa-zis obişnuite" din gospodărie unde efortul solicitant este o caracteristică de bază şi atrag atenţia asupra tendinţei femeilor din această regiune de a minimaliza efortul pe care-l fac în gospodărie sau la serviciu şi de a-l considera normal (5).

S-a constatat că cea mai mare proporţie a deceselor perinatale a fost la primipare (52,7%), medie la secundipare şi mică la multipare. Este îngrijorător faptul că aproximativ un sfert (27,2%) din gravide nu s-au prezentat nici măcar o dată de medic. Absenţa controalelor prenatale în aceste cazuri a fost asociată cu un status socio-economic precar, în care nivelul educaţional mediu, lipsa unui venit, efortul fizic susţinut pe toată durata sarcinii şi acordarea unui minim de importanţă propriei sănătăţi, implicit şi viitorului copil, sunt caracteristicile de bază în această regiune.

Dintre afecţiunile mamei care prezentau risc asupra evoluţiei sarcinii şi respectiv asupra fătului, cele generale au fost mai rar întâlnite (10,9%) spre deosebire de afecţiunile obstetricale din care s-au detaşat anomaliile de placentă (21,8%) şi iminenţa de avort/ naşterea prematură (12,7%). Analiza vârstei gestaţionale ilustrează faptul că întradevăr naşterea prematură s-a înregistrat în jumătate din cazuri, confirmând totodată riscul pentru decesul perinatal.

Chiar dacă numărul copiilor de sex masculin a fost mai mare, nu s-au constatat diferenţe semnificative între cele două sexe.

CONCLUZII

Aceste rezultate sunt în concordanţă cu caracteristicile de la nivel naţional pentru mortalitatea perinatală, dar prezintă şi o serie de trăsături specifice unei regiuni în care nivelul de trai se situează sub media pe ţară, statutul social şi economic al multor femei de vârstă fertilă fiind unul precar.

Analizând principalele caracteristici legate de mamă notate în fişa de declarare a celor 55 de cazuri de deces perinatal din judeţul Botoşani în cursul anului 2005 s-a putut stabili următorul profil: mama de 25-29 de ani, primipară, căsătorită, studii liceale, casnică, făcând eforturi fizice solicitante, cu o situaţie economică medie sau precară, nepreocupată de urmărirea sarcinii de către medic (fapt ilustrat de numărul redus de controale prenatale), fără probleme majore de sănătate preexistente sarcinii şi la care naşterea se produce în intervalul 28-37 de săptămâni, fiind soldată cu un copil de sex masculin.

Ca o trăsătură specifică acestei regiuni, menţionăm ignoranţa în rândul femeilor şi neacordarea importanţei cuvenite sănătăţii şi sarcinii. Aceşti factori trebuie luaţi în considerare în acţiunile de depistare precoce a sarcinii cu risc obstetrical crescut şi în reducerea cazurilor de naşteri soldate cu născuţi morţi sau vii şi decedaţi în primele 6 zile de viaţă, un rol important revenindu-i medicului de familie dar şi asistentei în consilierea de conştientizare a riscurilor în sarcină.

BIBLIOGRAFIE

1. Tulchinsky TH, Varavikova EA. *Noua sănătate publică – introducere în secolul XXI*. Chişinău: Ed. Ulysse, 2003.
2. Duda R. *Sănătate publică şi management*. Iaşi: Ed. Moldotip, 1996.
3. Enăchescu D, Marcu MG. *Sănătate publică şi management sanitar*, Bucureşti: Ed. All Educationall, 1997.
4. Duma O, Zanoschi G, Iliescu ML, Manole M. *Elemente de statistică aplicată în sănătatea publică*. vol. I. Iaşi: Ed. TEHNOPRESS, 2003.
5. Zanoschi G. *Sănătate publică şi management sanitar*. Iaşi: Ed. EDIT DAN, 2003.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

EVALUAREA INCIDENŢEI INFECŢIILOR NOSOCOMIALE ÎN SPITALUL CLINIC DE RECUPERARE IAŞI, ÎN PERIOADA 2004-2005

Raluca Filimon, E. Iacob
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi

NOSOCOMIAL INFECTION EVALUATION IN IAŞI RECOVERY CLINICAL HOSPITAL IN 2004-2005 (Abstract): **Objectives**: The nosocomial infections remain a major public health problem. The descriptive study has been performed on a sample of 37541 patients hospitalized in the sanitary during 2004-2005. The aim of the study was to evaluate the declared and real incidence of nosocomial infections, to evaluate the risk factors and the etiological agents involved in their occurrence. **Methods**: The tracking of nosocomial infections (IN) was of an active nature. We have used the definition of clinical cases according to Ord. 994/2004; and have also taken into consideration the CDC criteria's of identifying these infections. **Results**: The results show a low incidence of the IN (0.08%), under the values declared in the literature; among these, the urinary tract infections are on first place (48,38%), followed by the superficial surgical-site infections (29.03%), respiratory tract infections (11.13%) and skin infections (6.45%). The pathogen agents involved were *Proteus* spp. alone or in combination with *Klebsiella* spp., in the urinary tract infections; in the superficial surgical-site infections we found *Staphylococcus* and *Proteus* (33.34%). **Key words**: NOSOCOMIAL INFECTIONS, INCIDENCE, RISK FACTORS

Infecţiile nosocomiale IN creează serioase probleme în spitalele din toată lumea, contribuind la creşterea duratei spitalizării şi a costurilor de spitalizare (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat prin culegerea datelor primare şi secundare, luându-se în consideraţie datele individuale ale celor 37,541 pacienţi interanţi în Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi, în perioada 1 ianuarie 2004 - 31 decembrie 2005. Depistarea infecţiilor nosocomiale a fost de tip activ. În diagnosticul IN au fost utilizate definiţiile de caz conform Ord 944/2004. S-au luat în studiu numai infecţiile urinare (IU) şi superficiale ale plăgii operatorii (IPO) (2).

Infecţiile nosocomiale sunt infecţii contractate în spital sau în alte unităţi sanitare cu paturi şi se referă la orice boală datorată microorganismelor, boală care poate fi recunoscută clinic sau microbiologic (3). Conform criteriilor CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) din 1988 (4), bacteriemia nosocomială este definită ca bacteriemie confirmată microbiologic care apare după 48 de ore de la internare, cu excepţia cazurilor de reinternare (apariţia în interval de 48 de ore de la externarea anterioară).

REZULTATE

Depistarea activă a permis identificarea în perioada menţionată a unui număr de 31 IN faţă de 0 IN declarate de medicii curanţi, ceea ce reprezintă o incidenţă de 0,08 la 100 pacineţi externaţi (fig. 1).

Repartiţia cazurilor de IN după localizarea infecţiei: infecţii urinare 15 (48,38%), urmate de infecţiile superficiale ale plăgii operatorii 9 (29,03%), respiratorii 5 (16,13%) şi cutanate 2 (6,45%) (fig. 2).

Repartiţia cazurilor pe grupe de vârstă nu arată diferenţe semnificative având în

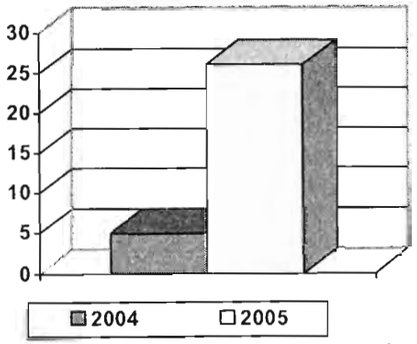


Fig. 1. Infecţii nosocomiale depistate activ, pentru anii 2004/2005

vedere patologia înregistrată la internarea pacienţilor (fig. 3).

Din analiza cazurilor repartizate pe luni calendaristice, se constată o distribuţie în toate lunile anului, cu o preponderenţă în lunile iulie, august şi noiembrie (fig. 4).

În cazul infecţiilor nosocomiale ale plăgilor superficiale, pacienţii nu prezentau comorbidităţi asociate (excepţie un pacient cu imunodepresie cauzată de un neoplasm). Aproximativ 95% din pacienţii cu infecţii urinare aveau sondă vezicale *a demeure*, para- sau tetraplegie spastice, accident vascular ischemic şi hernie de disc operată în antecedente (sub 3 luni) (fig. 5).

Dintre agenţii patogeni implicaţi în apariţia IN, un procent mare l-a înregistrat *Proteus spp*, în ambele tipuri de infecţii luate în studiu (fig. 6).

Durata medie de spitalizare a pacienţilor cu IPO a fost de 15,44 zile, necesitând un tratament cu antibiotice timp de 5 zile, iar în cazul IU media duratei de spitalizre a fost de17,11 zile, cu o medie de 7 zile a antibioticoterapiei.

DISCUŢII

Infecţiile nosocomiale sunt afecţiuni care

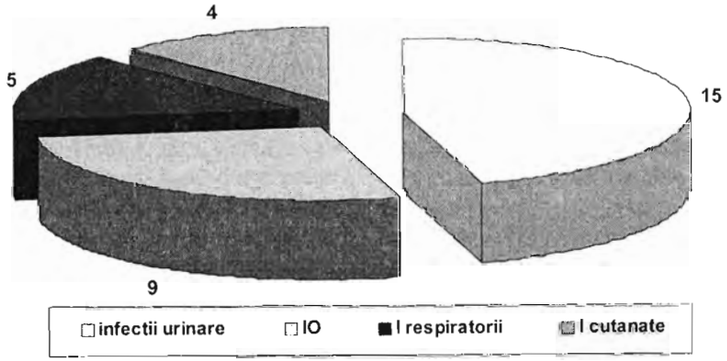


Fig. 2. Reparatiţia cazurilor de infecţie nosocomială după localizare

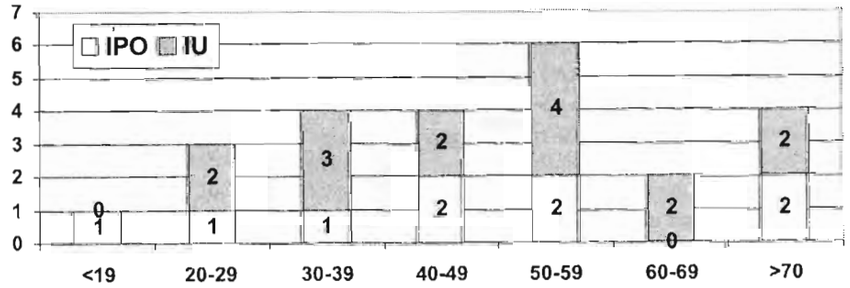


Fig. 3. Repartiţia cazurilor de infecţie urinară şi superficială de plagă operatorie, pe grupe de vârstă

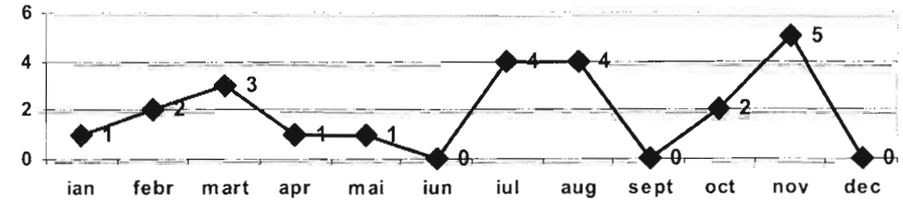


Fig. 4. Repartiţia cazurilor de infecţii nosocomiale pe luni calendaristice

interesează toate specialităţile, atât cele medicale cât şi chirurgicale, prin morbiditate şi mortalitate deloc neglijabile. În determinismul lor etiologic, frecvent sunt implicaţi agenţi patogeni emergenţi multirezistenţi. În apariţia IN un loc important îl ocupă condiţiile igienico-sanitare din unitate, agenţii patogeni circulanţi, utilizarea intensă şi abuzivă a preparatelor antimicrobiene (5), particularităţile organismului gazdă, dar în primul rând calitatea prestaţiilor medicale din ce în ce mai invazive (6).

Incidenţa IN înregistrate în Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi a fost de 0.08%, mult sub incidenţa din alte tări (7), cât şi faţă de media din România. Acest fapt poate fi explicat prin subdeclararea de către medicii clinicieni. Rezultatele studiului arată o incidenţă crescută a infecţiilor urinare (48,38%), date concordante cu cele din literatura de specialitate (3).

Infecţiile plăgii operatorii au reprezentat 29,03% din totalul IN, ceea ce reprezintă un procent crescut raportat la infecţiile plăgii chirurgicale din alte ţări (12,8%) (7).

Pneumoniile nosocomiale au reprezentat 16, 13%, procente asemnănătoare cu cele din literatură (8).

În ceea ce priveşte agenţii etiologici, *Proteus spp* ocupă primul loc în etiologia IN raportate de noi.

CONCLUZII

Prevenirea episoadelor epidemice de IN presupune o îmunătăţire a supravegherii epidemiologice. În cadrul acestei supravegheri un loc important îl ocupă conştientizarea medicilor clinicieni în declararea IN în scopul identificării şi neutralizării factorilor favorizanţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Suljagic V, Cobeljic M, Jankovic S. Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients. *Am J Infect Control* 2005; 33: 333-340.
2. *** Ordinul MS 994/2004 privind Norme de supraveghere şi control al infecţiilor nosocomiale în unităţi sanitare.
3. Mihalache D, Azoicăi D, Mihalache CC. Infecţii nosocomiale. Iaşi: Ed. „Gr.T. Popa", 2004.
4. Ronveaux O, Jans B, Suetens C, Carasauw H. Epidemiology of bloodstream infections in Belgium, 1992-1996. *Eur J Clin Infect Dis* 1998; 17: 695-700.
5. Garancho-Montero J, Garacia-Garmedia JL, Barrero-Almodovar A et al. Impact of adecquate empirical antibiotic therapy an the outcome of patients admitted to the intesive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31 (12): 2742-2751.
6. Vonberg RP, Behnke M, Geffers C et al. Device-associated infection rates for non-intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27 (4): 357-361.
7. Nicastri E, Petrosillo N, Martini L et al. Prevalence of nosocomial infections in 15 Italian hospitals: first point prevalance study for the INF-NOS project. *Infection* 2003; 31 (2): 10-15.
8. Sopena N, Sabria M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127 (1): 213-219.

DEZVOLTAREA FIZICĂ ŞI STAREA DE SĂNĂTATE A ELEVILOR CU RETARD MENTAL

Adriana Albu[1], L.L. Indrei[2], Viorica Gavăt[1], Cornelia Rada[3], E. Feidler[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Igienă şi Sănătatea mediului
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Igienă
Academia Română Bucureşti
3 Centrul de Cercetări Antropologice

PHYSICAL DEVELOPMENT AND HEALTH STATUS IN MENTALLY DISABLED SCHOOL CHILDREN (Abstract): Mentally disabled children represent about 3% from the children population. **Material and method**: 102 children with mental disabilities were investigated using physical and somatometric examination. **Results**: The mental disabilities are associated with different diseases, in most cases correlated in intensity with de degree of mental disorder. The physical development is considered to be with average values for the majority of children; the presence of harmonic development is predominant, but we met cases in which the values for height and weight are small or even pathologic. **Conclusion**: Mentally disabled school children physical development and health status raise many problems for the medical staff and the management of these children implies o permanent monitoring. **Key words**: HEALTH STATUS, PHYSICAL DEVELOPMENT, MENTAL DISABILITIES

În evoluţia de la naştere până la deces organismul uman parcurge etapele de evoluţie, stabilitate şi involuţie. Perioada de evoluţie durează primii 18 ani de viaţa şi se particularizează prin procese de creştere şi dezvoltare. Prin creştere se înţelege acumularea de substanţă organică, în timp ce dezvoltarea implică accentuarea complexităţii structurale şi funcţionale a organismului uman (1).

Retardul mental se caracterizează printr-o dezvoltare intelectuală lentă, ceea ce determină reducerea posibilităţilor de adaptare socială. Datele statistice actuale indică o frecvenţă a retadului mental ce afectează până la 3% din copii. Problema retardului mental este complexă, fiind influenţată de numeroşi factori endogeni şi exogeni ce acţioneaza asupra părinţilor, anterior momentului procreeri, în timpul evoluţiei sarcinii şi după naştere. Retardul mental se însoţeşte frecvent de modificarea aspectului corporal şi de alterarea stării de sănătate. Din aceste motive se impune monitorizarea atentă a acestor pacienţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Investigaţia s-a realizat la Centrul de plasament nr. 8 din Huşi, judeţul Vaslui. În această unitate sunt îngrijiţi elevi cu retard mental ce învaţă la Şcoala Ajutătoare. Au fost examinaţi 102 elevi cu vârste cuprinse între 15 şi 19 ani. Pe sexe remarcăm o distribuţie de 48 de fete şi 54 de băieţi. La aceşti elevi s-a realizat examenul clinic general însoţit de examenul somatometric. Examinarea copiilor a implicat anamneza, ce favorizează diagnosticarea suferinţele actuale, şi antecedentele personale, ce permit obţinerea patologiei prezente în anii anteriori. Se remarcă prezenţa retardului mental pe trei grade:

- intelect de limită, la care Q.I. are valori cuprinse între 70 şi 89;
- debilitate mentală, la care valoarea Q.I.-ului este cuprinsă între 50 şi 69;
- imbecilitate, situaţie în care Q.I. este cuprins între 20 şi 49 (3).

Întârzierea mentală profundă (Q.I. cu valori sub 20) nu este întâlnită în această colectivitate. Valorile coeficientului intelectual au fost obţinute din dosarele elevilor, acte ce au determinat includerea lor în această colectivitate. Din fişele medicale s-au obţinut antecedentele personale. Somatometria permite monitorizarea dezvoltării fizice a elevilor. A fost apreciată valoarea greutăţii corporale şi a taliei. Rezultatele au fost comparate cu valorile de referinţă din Urban III de pe Moldova din anul 1999, prin care indicatorii antropomentrici ai elevului sunt încadraţi în clasa foarte mică, mică, medie, mare sau foarte mare. Valorile inferioare mediei minus 3 sigma sunt considerate patologice, ca şi cele superioare mediei plus 3 sigma (4).

Diagnosticul de dezvoltare fizică permite aprecierea corelaţiei ce există între talie şi greutate. Dacă valorile taliei şi a greutăţii sunt situate în acelaşi interval sigmatic, dezvoltarea este armonică cu indici foarte mici, mici, medii, mari şi foarte mari. Dacă valorile taliei şi greutăţii sunt plasate în intervale sigmatice diferite dezvoltarea este dizarmonică, cu plus sau cu minus de greutate. La elevii de 19 ani aprecierea dezvoltării fizice s-a realizat cu ajutorul indicelui de masă corporală (IMC). Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a făcut pornind de la criteriul χ^2 (5).

REZULTATE

Examenul clinic include antecedentele personale legate de gradul retardului mental şi de unele boli cronice sau acute diagnosticate în perioada de şcolar.

Retardul mental întâlnit la aceşti elevi cuprinde intelectul de limită, deficienţa mentală uşoară şi medie. Pe tot lotul remarcăm 25,6% elevi cu un intelect de limită, elevi ce se adaptează foarte bine la programul şcolar din această instituţie (tab. I).

Intelectul de limită este prezent la 33,3% din băieţi şi la 16,6% din fete, aplicând testul χ^2 observăm diferenţe semnificative statistic la un p de 0,03. Dezvoltarea intelectuală a băieţilor este mai bună comparativ cu cea a fetelor.

Retardul mental este frecvent asociat cu alte *tulburări la nivelul sistemului nervos* sau al *aparatelor şi sistemelor*. Practic este vorba de o patologie complexă ce modifică starea generală de sănătate a elevului. Problemele sunt cu atât mai grave cu cât retardul mental este mai accentuat. Pe tot lotul remarcăm 48 de elevi (47,1%) ce nu prezintă tulburări asociate. Din aceştia 19 (18,7%) sunt de sex feminin şi 29 (28,40%) de sex masculin. Aplicând testul de semnificaţie χ^2 se constată diferenţe nesemnificative statistic, demonstrând o frecvenţă asemănătoare a cazurilor în care tulburările asociate nu

TABELUL I
Distribuţia cazurilor în funcţie de valoarea Q.I.-ului

Sex	Gradul retardului	Intelect de limită	Retard gr. I	Retard gr. II	Total
Feminin	Nr.	8	32	8	48
	%	16,6	66,6	16,6	
Masculin	Nr.	18	34	2	54
	%	33,3	62,9	3,7	
Total	Nr.	26	66	10	102
	%	25,6	64,6	9,8	

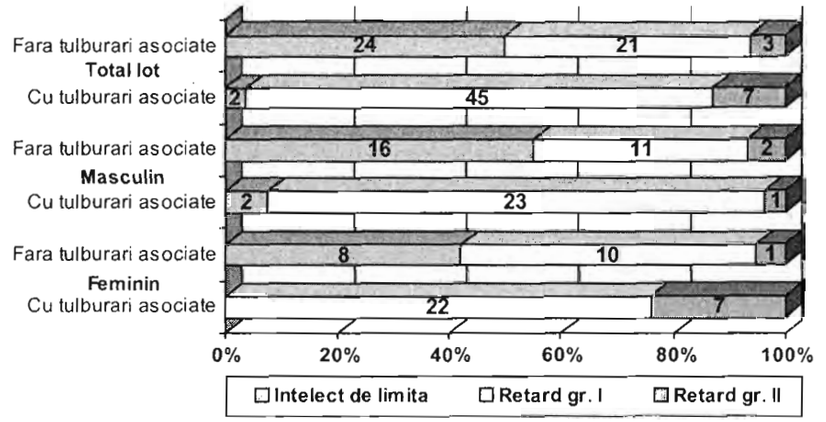


Fig. 1. Distribuţia cazurilor în funcţie de prezenţa patologiei asociate şi a nivelului intelectual

sunt prezente ($p > 0,05$).

Este necesară realizarea corelaţiei dintre prezenţa/absenţa tulburărilor asociate şi nivelul de dezvoltare intelectuală. La elevii ce nu prezintă tulburări asociate valoare coeficientului intelectual se plasează în majoritatea cazurilor la nivelul intelectului de limită. Elevii cu tulburări prezintă în majoritatea cazurilor debilitate mentală. Aplicând testul de semnificaţie se observă diferenţe statistic semnificative la un p de 0,001 (fig. 1).

La sexul masculin elevii cu intelect de limită prezintă, în special, o patologie asociată redusă, pe când cei cu retard mental uşor şi mediu au numeroase probleme de sănătate. Aplicând testul χ^2 obţinem diferenţe semnificative statistic la un p de 0,001. Situaţia este identică la sexul feminin unde diferenţele obţinute sunt semnificative statistic la un p de 0,001. Datele obţinute sunt în strictă concordanţă cu literatura de specialitate ce evidenţiază probleme grave de sănătate la persoanele cu un Q.I. redus.

Examenul somatometric

Indicatorii utilizaţi sunt reprezentaţi de greutate şi talie. Corelaţia dintre talie şi greutate permite stabilirea diagnosticului de dezvoltare fizică. La elevii de 19 ani interpretarea valorilor se face pornind de la indicele de masă corporală. În acest context lotul de studiu va fi împărţit în două grupe reprezentate de cei 59 de elevi de 15-18 ani la care interpretarea se face după standardele regionale şi cei 43 de elevi de 19 ani pentru care se foloseşte indicele de masă corporală.

a) *Indicatorii antropometrici la elevii de 15-18 ani*

Talia se încadrează în general la valori medii (54,23%) sau mici (28,8%). Din păcate remarcăm 1,69% elevi cu valori patologice ce se încadrează la un nivel inferior mediei minus 3 sigma. Aceste rezultate apar atât la elevii de sex masculin cât şi la cei de sex feminin, astfel că diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic ($p > 0,05$) (fig. 2).

Greutatea corporală se încadrează, în general, la valori medii (54,2%) sau mici (32,2%). Se remarcă 3,4% tineri ce prezintă o greutate foarte mare, iar la polul opus se plasează 1,7% elevi ce prezintă valori patologice pentru greutate (inferioare mediei minus 3 sigma) (fig. 3).

Repartiţia cazurilor pe sex este asemănătoare, astfel că diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic ($p > 0,05$).

Diagnosticul de dezvoltare fizică permite stabilirea corelaţiei ce există între talia şi greutatea corporală a copilului. După 15

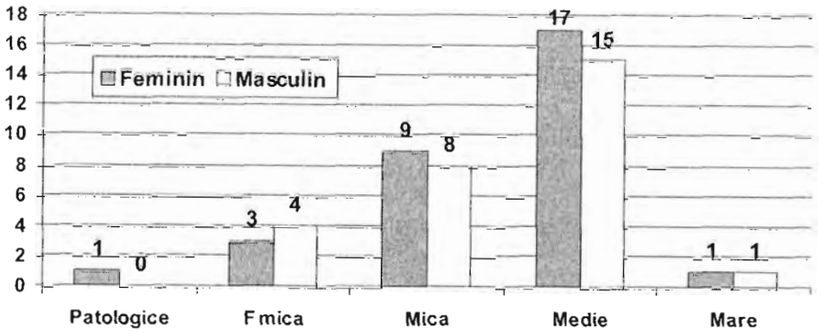


Fig. 2. Repartiţia cazurilor funcţie de nivelul taliei

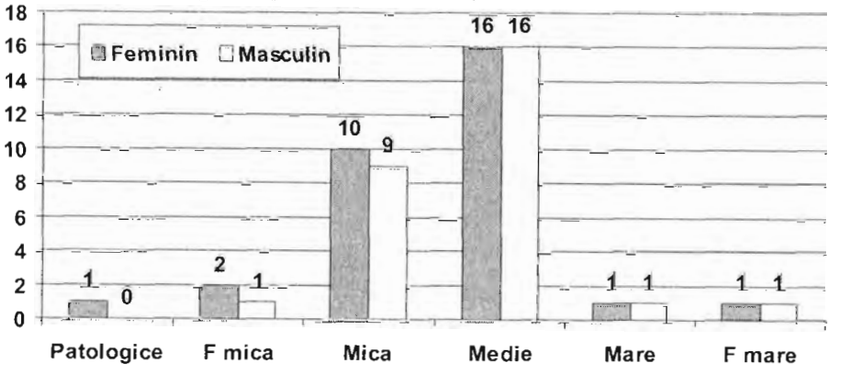


Fig. 3. Repartiţia cazurilor după valorile greutăţii corporale

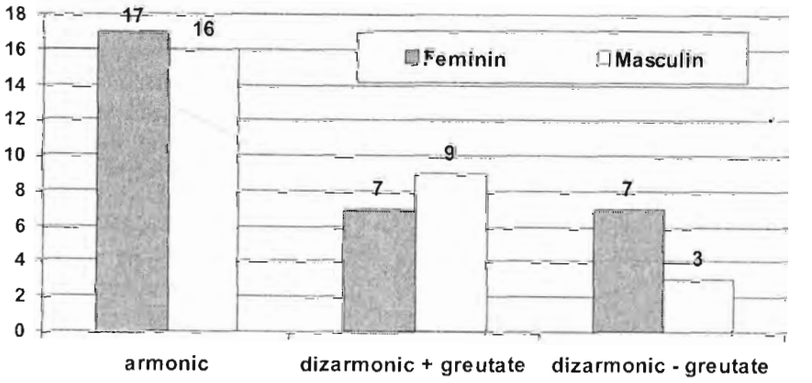


Fig. 4. Diagnosticul de dezvoltare fizică la elevii examinaţi

ani creşterea devine din ce în ce mai lentă, astfel că numărul de copii armonic dezvoltaţi creşte. În lotul de studiu remarcăm doar 55,9% elevi cu o dezvoltare armonică ceea ce este extrem de puţin pentru etapa adolescenţei. Elevii dezvoltaţi dizarmonic prezintă plus de greutate în 27,1% din cazuri şi minus de greutate în 16,9% din cazuri (fig. 4).

Repartiţia valorilor în funcţie de sex este asemănătoare astfel că diferenţele consta-

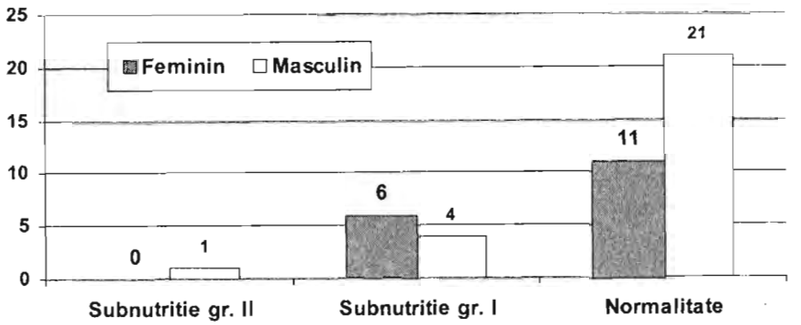


Fig. 5. Valorile IMC în funcţie de sex

tate sunt nesemnificative statistic ($p > 0,05$).

b) *Indicatorii antropometrici la elevii de 19 ani*

La cei 43 de elevi ce au vârsta de 19 ani şi la care aprecierea dezvoltării fizice s-a făcut cu ajutorul indicelui de masă corporală remarcăm 74,4% elevi cu valori normale şi 25,6% cu subnutriţie gradul I (23,3% cazuri) sau gradul II (2,3%) (fig. 5).

La ambele sexe nivelul normal este dominant, astfel că diferenţele constatate sunt nesemnificative statistic ($p > 0,05$).

DISCUŢII

În aceasta colectivitate sunt îngrijiţi tineri cu intelect de limita sau cu deficienţe mentale usoare şi medii. Aceşti tinerii sunt încadraţi în centre de plasament beneficiind de o îngrijire adecvată şi de o şcolarizare adaptată posibilităţilor lor. Marea majoritate a elevilor (64,6%) prezintă o deficienţă mentală uşoară, generatoare de dificultăţi minore de înţelegere a informaţiilor oferite de curicula şcolară. Elevii au vârsta şcolara a unui copil de 8-9 ani, viitorul adult fiind totusi capabil să desfăşoare o activitate simplă şi să câştige banii necesari vieţii de zi cu zi. La elevii examinaţi retardul mental se însoţeşte de afectarea stării de sănătate, motiv pentru care ei trebuie atent monitorizaţi. Tinerii din lotul de studiu prezintă ca patologie asociată retardului mental enurezis nocturn (19 cazuri), tulburări de vorbire (8 elevi) şi tulburări de comportament (14 cazuri).

O altă problemă importantă este reprezentată de afectarea senzorială. Aceşti elevi fiind frecvent diagnosticaţi cu tulburări de vedere de tipul hipermetropiei (3 cazuri), miopiei (2 elevi) sau strabismului convergent (6 cazuri). Unii elevi prezintă tulburări neurologice de tipul neuropatiei periferice (2 cazuri) sau instabilităţii psihomotorii (3 cazuri). Un alt sistem la nivelul căruia pot apărea probleme este cel osteo-articular. Elevii examinaţi prezintă malformaţii la nivelul membrelor inferioare, a cavităţii bucale sau deformări ale coloanei vertebrale (scolioză) la care se adaugă artrită şi lombosciatică. Toate problemele de patologie prezentate sunt diagnosticate doar la 54 de tineri (52,9% de elevi din lotul de studiu), astfel că rezultă practic o patologie complexă în care elevul prezintă două, trei sau chiar patru tulburări asociate retardului mental.

Alături de patologia asociată remarcăm prezenţa patologiei infecţioase ce ridică numeroase probleme la aceşti pacienţi. În mod normal adolescentul are puţine probleme legate de patologia infecţioasă, datorită perfecţionării capacităţii de luptă a organismului. Din păcate, adolescentul cu retard mental rămâne o persoană sensibilă la acţiunea factorilor biologici din mediu. Patologia infecţioasă este dominată de afectarea aparatului respirator, la aceşti elevi fiind

frecvent diagnosticată bronşita acută (18 cazuri), pneumonia (8 cazuri), traheobronşita şi infecţia acută a căilor respiratorii superioare (45 elevi). Tot la acest nivel remarcăm prezenţa tuberculozei pulmonare şi a diagnosticului de hiluri pulmonare lărgite, la care se adaugă infecţia otică şi sinusală. O altă zonă corporală la nivelul careia apar frecvent probleme este cea genito-urinară. La fete apare diagnosticul de metroanexită (3 cazuri), vulvo-vaginită (2 eleve), vaginită micotică şi infecţii urinare (5 eleve). În numeroase situaţii elevii prezintă parazitoze (ei fiind diagnosticaţi cu lambliază, helmintiază sau oxiuroză). Aceste îmbolnăviri demonstrează igiena corporală precară a acestor elevi, dar şi lipsa de preocupare a personalului în acest sens. O persoană cu vârsta mentală de 8-9 ani are nevoie de îndrumare şi educaţie în vederea asigurării îngrijirilor zilnice.

Făcând o sinteză a patologiei ce nu are legătură directă cu retardul mental ajungem la concluzia unei stări de sănătate precare a acestor adolescenţi. Remarcăm 7 băieţi (6,8%) ce nu au astfel de probleme, pe când fetele au toate astfel de complicaţii (48 cazuri - 47,1%). Calculul statistic evidenţiază diferenţe semnificative statistic la un p de 0,01, care confirmă o stare de sănătate mai bună a elevilor de sex masculin comparativ cu cei de sex feminin. Aceste rezultate sunt în strânsă concordanţă cu valorile coeficientului intelectual, ce are nivele ceva mai mari la tinerii de sex masculin.

Un alt aspect ce trebuie comentat este reprezentat de dezvoltarea fizică a elevilor din lotul de studiu, dezvoltare ce nu este în concordanţă cu starea lor de sănătate şi cu nivelul intelectual. La elevii cu vârste cuprinse între 15-18 ani predomină valorile medii ale taliei atât la sexul masculin (25,4%) cât şi la cel feminin (23,7%). Aceste rezultate sunt oarecum surprinzătoare în contextul în care starea de sănătate a băieţilor este mult mai bună faţă de cea a fetelor. În prezenţa îmbolnăvirilor organismul îşi concentrează energia către lupta împotriva factorilor agresivi. În acest context creşterea devine mai lentă pentru o anumită perioadă de timp. Cu toate acestea creşterea taliei la fete este apropiată, ca încadrare sigmatică, cu cea de la băieţi. Aceste rezultate orientează atenţia specialiştilor asupra alimentaţiei.

Greutatea corporală se încadrează în special la valori medii, atât la sexul masculin (27,1%) cât şi la cel feminin (27,1%). Există situaţii în care elevii se încadrează la valori foarte mici sau foarte mari, valori extreme care sunt periculoase pentru elevii cu retard mental ce prezintă un apetit capricios. Uneori aceştia nu au poftă de mâncare consumând puţine alimente, problema devenind şi mai gravă în situaţia unei infecţii. Alteori senzaţia de saţietate apare târziu elevul consumând cantităţi imense de alimente. Această apreciere este confirmată de diagnosticul de dezvoltare fizică ce evidenţiază 27,1% elevi cu o dezvoltare dizarmonică cu plus ponderal.

Tinerii de 19 ani, încă prezenţi în colectivitate datorită achiziţiilor şcolare lente, se încadrează predominant la valori normale la ambele sexe, dar nivelul la care ajunge talia este destul de mic (chiar şi sub 1,50 m).

CONCLUZII

Starea de sănătate şi dezvoltarea fizică a elevilor cu retard mental ridică numeroase probleme personalului unităţii şi specialiştilor din domeniul igienei şcolare. Se impune o educaţie susţinută a acestor tineri în scopul obţinerii unor deprinderi corecte de igienă personală şi de îngrijire a sănătăţii. Personalul medical din aceste unităţi va trebui să monitorizeze atent starea de sănătate a elevilor, chiar şi în ceea ce priveşte patologia infecţioasă curentă, ca şi dezvoltarea lor fizică. La părăsirea centrului de plasament şi încadrarea în muncă se impune supravegherea atentă a acestor tineri de către familie şi personalul medical.

BIBLIOGRAFIE

1. Berger K. *The Developing Person Through Childhood and Adolescence*. New York: Worth Publishers Inc., 1986.
2. Arcan P, Ciumageanu D. *Copilul deficient mintal*. Timişoara: Ed. Facla, 1980.
3. Milea S. Psihiatrie. In: Meilă P, Milea S editors. *Tratat de Pediatrie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1988.
4. Vasilov M. *Dezvoltarea fizică a copiilor şi tinerilor (0-18 ani) din judeţele Moldovei*, Iaşi, 2001.
5. Novak A. *Ghid statistic pentru cercetările din educaţie şi învăţământ*. Bucureşti: Ed. Litera, 1988.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA LASERULUI ÎN VINDECAREA DUPĂ GINGIVECTOMIE

Deşi utilizarea laserului cu radiaţie de nivel scăzut în vindecarea plăgilor ţesuturilor moi a fost studiată încă din anii 1960, studiile clinice care să evalueze aplicaţiile acestor dispozitive în stomatologie, sunt foarte puţine şi vizează de cele mai multe ori doar efectul obţinut după extracţia molarilor de minte. Autorii studiului au selectat 20 de pacienţi programaţi pentru gingivectomie bilaterală în zona premolar-molară. După tratamentul chirurgical, o hemiarcadă a fost iradiată cu un fascicol laser având lungimea de undă 685 nm, puterea de 50 mW şi densitatea energetică de 4 J/cm^2, cealaltă hemiarcadă fiind utilizată ca martor. Vindecarea a fost evaluată clinic şi biometric post chirurgical imediat şi la 3, 7, 14, 21, 28 şi 35 de zile de la intervenţie. Rezultatele au demonstrat statistic semnificativ o vindecare ameliorată, evidentă clinic din a treia zi a studiului şi confirmată biometric după ziua 21. Autorii concluzionează că laserul cu astfel de caracteristici ar putea constitui un tratament adjuvant util în promovarea vindecării după gingivectomie (Faria Amorim JC, Sousa GR, Silveira Lde B, Prates RA, Pinotti M, Ribeiro MS. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2006; 24 (5): 588-594).

Gianina Iovan

PROTEINAZA 3 ŞI CD 177 SUNT EXPRIMATE LA NIVEL MEMBRANAR LA ACELAŞI SUBSET DE NEUTROFILE

Proteinaza 3 (PR3) se găseşte în granulele tuturor neutrofilelor dar şi pe membrana plasmatică a unui subset de neutrofile (mPR3). CD 177, o altă proteină aflată la nivelul neutrofilelor, prezintă ca şi PR3, în citometria de flux, o dispoziţie bimodală a expresiei sale la suprafaţa membranei plasmatice. În studiul realizat de un grup de cercetători suedezi a fost investigată coexpresia celor doi markeri precum şi efectul activării celulare asupra expresiei acestora la suprafaţa celulei. Din studiul efectuat a rezultat că markerul CD 177 a fost prezent la acelaşi subset de neutrofile la care a fost prezentă şi proteinaza 3 membranară. Experimentele au arătat că expresia mPR3 şi a CD 177 la nivelul membranei plasmatice este crescută sau descreşte în paralel cu activarea celulară sau cu apoptoza celulară spontană. Mai mult, s-a observat o internalizare rapidă şi recircularea mPR3 şi a CD 177 membranar, toată cantitatea de mPR3 fiind înlocuită în 30 de minute. Datele găsite de colectivul suedez sugerează ca mPR3 membranar îşi are originea în acelaşi organit de stocare ca şi CD 177 adică în granulele secundare şi veziculele secretorii, şi nu în granulaţiile principale. Neutrofilele care exprimă mPR3 şi CD 177 constituie o subpopulaţie cu un rol încă neelucidat în economia sistemului imun; ele ar putea juca un rol important în afecţiuni cu componentă imună ca granulomatoza Wegener sau policitemia vera (Bauer S, Abdgawad M, Gunnarsson L, Segelmark M, Tapper H, Hellmark T. Proteinase 3 and CD177 are expressed on the plasma membrane of the same subset of neutrophils. *J Leukoc Biol* 2007; 81 (2): 458-464).

Lelioara Tocan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

CHESTIONAR DE OPINII PRIVIND STAREA DE SĂNĂTATE ŞI PLANIFICAREA FAMILIALĂ A UNEI POPULAŢII DE RROMI DIN JUDEŢUL IAŞI

Maricica Păvăleanu[1], Zenovia Pricop[1], Doina Azoicăi[2], L.V. Boiculese[3], A. Cozma[2], Micşunica Pintilie[4], Roxana-Cristina Grigoraş[4], E. Nechita[4], D. Herescu[4]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Obsterică-Ginecologie
2 Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate
3 Disciplina de Informatică
4 Medici de familie

QUESTIONNAIRRE REGARDING THE SELF PERCEPTION OF THE HEALTH STATUS AND THE ATTITUDE TOWARDS FAMILY PLANNING OF RROMA POPULATION IN IAŞI COUNTY (Abstract): The integration of Romania into the European Union implies the adjustment of the medical care strategies, including the family planning policies. **Aim**: To evaluate the knowledge level concerning family planning of the rroma population of Iaşi County. **Material and method**: The transversal study has been applied in 4 communities, with a population structure in which the rroma ethnics have a grown weight. The questionnaire that was validated, has been applied to 363 women, includes data which are structured in 4 domains: demographic, socio-economic, information concerning the self-perception of the health status and family planning. The variables have been analyzed using specific statistic tests. **Results**: The female population of fertile age does have the self-perception of a risen the health status of themselves, and of the whole family, in the areas where there is a good collaboration with the family doctor. The answers concerning the usage of modern contraceptive methods emphasizes that the women from different communities have adopted this type of family planning methods, correlated to a high educational level (6.14 ± 3.5 school yrs.), older age at first marriage (19.29 ± 2.94 vs. 15.79 ± 3.5 yrs.) and at first birth (21 ± 3.45 yrs. vs. 18.4 ± 3.0 yrs.). **Conclusion**: The attitude towards modern family planning methods of the rroma population in Iaşi County and the level of information about the health status have been positively influenced by the activity of the sanitary mediators and by the involvement of the family physician. **Key words**: FAMILY PLANNING, CONTRACEPTION, RROMA POPULATION

Strategiile de planificare familială sunt o prioritate ale politicilor de sănătate la nivel european şi în România prin derularea, de mai mulţi ani, a Programului Naţional de Sănătate a Femeii şi Copilului. Complexitatea activităţilor care vizează protejarea populaţiei feminine de vârstă fertilă implică o colaborare cu profesionişti din domeniul medical şi cu organizaţiile guvernamentale şi nonguvernamentale cu rol important în monitorizarea acţiunilor specifice.

Politicile de asigurare a unei planificări familiale judicioase vizează derularea unor proiecte şi în cadrul comunităţilor de rromi care necesită o mai bună supraveghere atât a stării generale de sănătate cât şi a strategiilor de educaţie.

Din estimările rezultate in urma Recen-

sământului populaţiei din 1992, în România ar exista 1,5 milioane de rromi (1). În prezent problemele de sănătate a acestei categorii etnice sunt relaţionate cu un nivel socio-economic precar, educaţia deficitară şi imposibilitatea atingerii unui standard de viaţă corespunzător. Factorii explicativi se referă la nivelul scăzut al veniturilor în contextul dispariţiei meseriilor tradiţionale, slaba calificare profesională, rata scăzută de participare pe piaţa muncii, condiţiile precare de locuit, abandonul familial. În ultimii ani, rromii din România, ca şi cei din alte state europene, au început o mişcare de emancipare morală şi materială benefică atât pentru ei cât şi pentru colectivităţile în care trăiesc. În această mişcare sunt susţinuţi de organismele Uniunii Europene, Organizaţia Naţiunilor Unite, Organizaţia Mondiala a Sănătăţii şi guvernele statelor în care locuiesc (2,3,4,5).

România, prin legislaţia în vigoare (5), a dezvoltat o reţea de monitorizare a stării de sănătate a femeii din comunităţile de rromi. În mod particular este de subliniat rolul mediatorilor sanitari de naţionalitate rromă care acţionează între verigile reprezentate de medicii specialişti (de familie, de obstetrică şi ginecologie) psihologi, sociologi şi populaţia rroma ca beneficiară a acestor acţiuni.

SCOPUL STUDIULUI

Evaluarea nivelului de cunoştinţe privind planificarea familială în comunităţile de rromi în contextul unor aspecte particulare ale stării generale de sănătate şi a factorilor socio-economici care concura la asigurarea ei va permite fundamentarea argumentelor pentru derularea unui proiect de ameliorare a sănătăţii populaţiei feminine de vârstă fertilă din judeţul Iaşi

OBIECTIVELE STUDIULUI

Studiul si-a propus : elaborarea unui chestionar pentru evaluarea stării de sănătate a populaţiei rrome din 4 comunităţi din judeţul Iaşi şi aplicarea acestuia cu ajutorul mediatorilor sanitari, actori importanţi în implementarea programelor de sănătate ; evaluarea nivelului de cunoştinţe privind noţiunile de contracepţie şi modalităţile de realizare a acesteia în concordanţă cu posibilităţile pe care sistemul de asistenţă medicală primară le poate asigura în plan educaţional şi ca suport material ; structurarea unui algoritm de rezolvare a nevoilor specifice comunităţilor incluse în studiu prin stabilirea măsurilor şi logisticii necesare optimizării stării de sănătate în familiile de rromi din judeţul Iaşi.

MATERIAL ŞI METODE

Studiul transversal a fost efectuat pe o perioadă de 6 luni (aprilie - septembrie 2006) în 4 comunităţi u o structură a populaţiei în care rromii deţin o pondere crescută : Moţca ; Răducăneni, Hârlău, Dagîţa (sat Zece Prăjini). Criteriile de alegere a populaţiei ţintă din zonele amintite au fost : predominanţa etniei rrome (medie de peste 50% din populaţia generală) ; lipsa unor intervenţii anterioare asemănătoare, îndepărtarea de centrele de planificare familială existente în judeţ. Din totalul de 6100 de rromi existenţi în documentele oficiale, a fost selecţionată populaţia stabilă de vârstă fertilă, în număr de 879 de femei, din care, printr-o metodă de selecţie aleatorie, au fost chestionate 363 de persoane. Chestionarul conţine 3 componente, fiecare dintre acestea reprezentând date preluate de la populaţia studiată, de la mediatorul din zonă şi medicul de familie. Interviul şi completarea fişei chestionar au fost efectuate de către mediatorii sanitari anterior instruiţi. Chestionarul aplicat a fost structurat în 4 domenii conţinând date de : identificare, socio-demografice, sănătate şi planificare familială. Fiecare domeniu conţine un număr variabil de *item-uri* la care răspunsurile sunt fie cantitative sau calitative de tip dihotomic (da/nu) ; multiple gradate ; prin precizarea unei variante dintr-o listă de posibilităţi. Informaţiile provenite de la mediator s-au concretizat în răspunsurile la întrebările privind : amplasarea gospodăriilor de rromi în raport cu populaţia generală ; starea materială a gospodăriei ; existenţa simbolurilor tradiţionale iar de la medicul de familie prin precizarea celor mai frecvente probleme de sănătate şi variante de rezolvare a acestora. Datele consemnate pe fişele chestionar au fost incluse într-o bază de date şi prelucrate cu ajutorul programului EPI/INFO utilizându-se în funcţie de variabilele de studiu, teste de evaluare a semnificaţiei statistice (chi^2 pentru IC de 99%) şi metoda de aproximare Fisher.

REZULTATE

Întrebările referitoare la starea de sănătate şi metodele de planificare familială au fost formulate astfel : 1. Cum evaluaţi propria stare de sănătate ; 2. Cum evaluaţi starea de sănătate a copiilor ; 3. Cum evaluaţi stare de sănătate a soţului ; 4. Dacă utilizaţi contracepţia şi care sunt mijloacele contraceptive folosite ; 5. Cum apreciaţi colaborarea cu medicul de familie. Rata răspunsurilor a fost semnificativă deoarece erorile de informaţii prin necompletarea chestionarului s-au înregistrat într-un număr redus de cazuri (întrebarea 1 - 0,3% ; 2 - 11% ; 3 - 15% ; 5- 1,1%)

1. **Cum evaluaţi propria stare de sănătate**. Cele mai multe răspunsuri au evidenţiat faptul că populaţia rroma feminină de vârstă fertilă percepe ca fiind într-o bună stare de sănătate cu diferenţe semnificative între localităţi, remarcându-se frecvenţa opiniei de "foarte bună" a celor din Răducăneni în proporţie de 55,7% (fig. 1).

2. **Cum evaluaţi starea de sănătate a copiilor**. În concordanţă cu opinia privind starea de sănătate femeile intervievate din localitatea Răducăneni au menţionat un nivel optimal a acesteia inclusiv pentru copiii (fig. 2).

3. **Cum evaluaţi starea de sănătate a soţului**. În localitatea Răducăneni în mod constant, într-un număr semnificativ (84,8%) femeile consideră ca soţul are o ''foarte bună'' stare de sănătate comparativ cu nivelul de ''stare bună de sănătate'' semnalată într-o pondere aproximativ egală pentru populaţia localităţilor de comparare (fig. 3).

4. **Dacă utilizaţi contracepţia şi care sunt mijloacele contraceptive folosite**. Răspunsurile la această întrebare relevă un nivel redus al utilizării metodelor de contra-

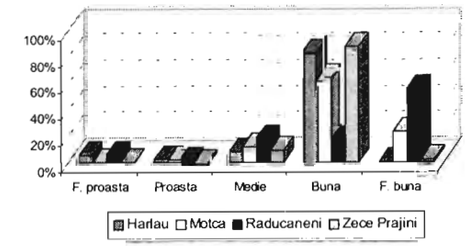


Fig. 1. Frecvenţa răspunsurilor privind percepţia propriei stări de sănătate

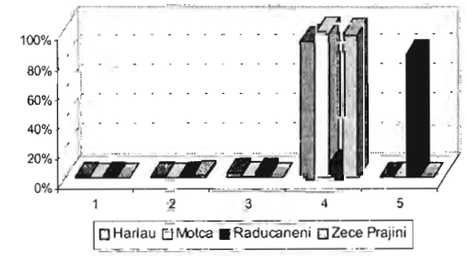


Fig. 2. Frecvenţa răspunsurilor privind percepţia stării de sănătate a copiilor

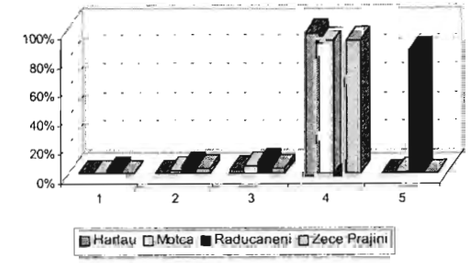


Fig. 3. Frecvenţa răspunsurilor privind percepţia stării de sănătate a soţului

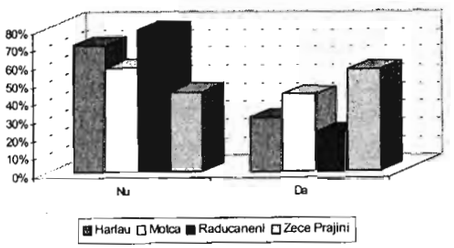


Fig. 4. Frecvenţa utilizării contracepţiei în diverse comunităţi de rromi din judeţul Iaşi

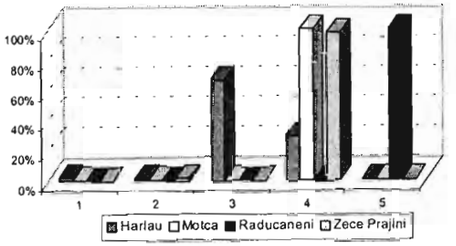


Fig. 5. Aprecierea colaborării dintre medicul de familie şi populaţia feminină rromă în asigurarea stării de sănătate

cepţie în planificarea familială în comunităţile de rromi, remarcându-se localitatea Dagîţa (Zece Prăjini) cu 56,1% de utilizatori, preponderent preparate injectabile (fig. 4).

5. **Cum apreciaţi colaborarea cu medicul de familie**. Pentru o mai judicioasă apreciere a răspunsurilor obţinute la întrebările anterioare s-a considerat că evaluarea relaţiei dintre medicul de familie şi populaţia rroma are o importanţă crescută. Astfel în localitatea Răducăneni toţi cei intervievaţi au considerat colaborarea cu medicul de familie ca fiind "foarte bună" (fig. 5).

DISCUŢII

Comunităţile de rromi din cele 4 localităţi au avut o bună participare la evaluarea nivelului de cunoştinţe privind starea de sănătate şi implicit a modalităţilor de contracepţie, fapt datorat în principal implicării mediatorilor sanitari. Aceasta s-a remarcat prin concordanţa dintre numărul de chestionare completate integral şi perioada de activitate a mediatorului. La aspectul menţionat se adaugă şi gradul de colaborare a femeilor din comunitate cu medicul de familie. În comunitatea Hârlău, în care mediatorul sanitar a fost angajat la un interval scurt de timp faţă de momentul începerii studiului opinia populaţiei relevă o colaborare cu medicul de familie "nici bună, nici proastă" comparativ cu celelalte localităţi în care este apreciată colaborarea ca fiind "bună" şi "foarte bună".

Starea de sănătate a copiilor şi a soţului a fost relatată ca "foarte bună" la Răducăneni şi "bună" în celelalte comunităţi. Din datele demografice se remarcă faptul ca în localitatea Răducăneni numărul mediu al copiilor este mai mare decât în celelalte localităţi (3,19±2,26 vs. Hârlău 2,7±1,7). Perceperea unei foarte bune stări de sănătate, în familie, este influenţată de nivelul de educaţie, deoarece numărul total de ani de şcoală calculaţi a fost semnificativ mai crescut la populaţia din comunitatea Răducăneni faţă de cea din Hârlău.

Răspunsurile privind utilizarea contracepţiei marchează faptul că anumite comunităţi au adoptat acest mod de planificare familiala cum ar fi cazul populaţiei din Zece Prajini (Dagîţa). Acest fapt se reflectă şi în vârsta medie a populaţiei care este cea mai crescută (35,4±9,25) în comparaţie cu populaţia din celelalte localităţi (tab. I).

Vârsta la prima căsătorie şi la prima naştere se remarcă ca fiind cea mai crescută în această comunitate (19,29±2,94 respectiv 21±3,45), ceea ce se asociază cu numărul cel mai mare de ani de şcoală absolviţi (6,14 ±3,5). Profilul demografic şi comportamentul faţă de viaţa de familie a acestei populaţii, unde femeile cunosc şi utilizează metodele de contracepţie, diferă semnificativ de datele referitoare la caracteristicile populaţiei rrome din România, raportate în studiul efectuat în anul 2000. Autorii acestui studiu (6,7) subliniază că populaţia rromă are o structură foarte tânără, comparativ cu restul populaţiei iar vârsta la prima căsătorie este scăzută, concordant cu numărul redus de clase absolvite. Planificarea familială la populaţia rromă este o problemă relativ controversată, mai frecvent fiind privită ca o politică coercitivă, decât ca un drept al fiecărui individ şi al fiecărui cuplu. Rolul mediatorului sanitar cât şi colaborarea cu medicul de familie pot constitui pe lângă particularităţile demografice o justificare a atitudinii pozitive a femeilor rrome din Zece Prăjini faţă de metodele de contracepţie.

TABELUL I

Aspecte demografice şi comportamentul faţă de viaţa familială

Localitatea/ caracteristici	Răducăneni	Hârlău	Moţca	Zece Prăjini (Dagîţa)
Vârsta medie (ani)	29,3± 9,4	27,23±8,36	36,6±11,38	35,40±9,25
Căsătorită cu acte (%)	21,7	10,6	50,9	56,1
Casnică (%)	44,5	92,6	98,0	100
Vârsta la prima căsătorie (ani)	16,22±2,06	15,79±3,5	17,82±1,61	19,29±2,94
Vârsta la prima naştere (ani)	18,4±3,0	18,41±4,1	19,68±3,15	21±3,45
Număr copii	3,19±2,26	2,7±1,7	2,78±1,77	2,86±1,55

CONCLUZII

1. Evaluarea cunoştinţelor şi comportamentelor faţă de contracepţie la populaţia rroma din judeţul Iaşi prin chestionare aplicate de către mediatori sanitari, de aceeaşi etnie, a demonstrat eficienţa acestora ca intermediari între medicul de familie ca reprezentant oficial al serviciilor de sănătate şi populaţie.

2. Acceptarea şi aplicarea măsurilor de planificare familială prin contracepţie s-a remarcat în cazul populaţiei rrome, cu vârstă medie şi nivel educaţional mai crescute. Totodată căsătoria oficializată şi vârsta medie mai mare la prima căsătorie au fost argumente care sa poată explica proporţia crescută a persoanelor, din comunitatea Zece Prăjini, care utilizează contracepţia.

3. În algoritmul de rezolvare a nevoilor specifice comunităţilor de rromi din judeţul Iaşi sunt incluse măsurile: de formare a unui număr corespunzător de mediatori sanitari de aceeaşi etnie care să funcţioneze atât în localităţile urbane cât şi rurale; implicarea medicului de familie în activităţile de planificare familială cât şi a organizaţiilor nonguvernamentale pentru asigurarea suportului logistic.

BIBLIOGRAFIE

1. Cace S, Vlădescu C Starea de sănătate a populaţiei rrome şi accesul la serviciile de sănătate. Bucureşti: Ed. Expert, 2004.
2. *** Rezoluţia Consiliului Europei privind Convenţia Cadru Pentru Protecţia Minorităţilor Naţionale.
3. *** Recomandarea 1203 a Adunării Parlamentare a Consiliului Europei
4. *** Convenţia Organizaţiei Naţiunilor Unite Privind Eliminarea Tuturor Formelor de Discriminare Rasială
5. *** Hotărârea Guvernului României nr. 430 privind Strategia României de îmbunătăţire a situaţiei rromilor , 2001
6. Anăstăsoaie V, Tarnovschi D. Proiecte pentru rromii din România, Centru de Resurse pentru Diversitate Culturală. Cluj-Napoca, 2001
7. Berevoiescu I. Indicatori privind comunităţile de rromi din România, (Uniunea Europeană – Program finanţat PHARE), 2002.

EVALUAREA NUTRIŢIONALĂ A STUDENŢILOR DIN DOUĂ CENTRE UNIVERSITARE EUROPENE

Doina Miere[1], Lorena Filip[1], L.L. Indrei[2], J.M. Soriano[3], J.C. Molto[3], J. Manes[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "I. Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina Chimie sanitară - Igienă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Igiena Alimentaţiei
Universitatea din Valencia
Facultatea de Farmacie
3 Laboratorul de Nutriţie şi Bromatologie

NUTRITIONAL ASSESSEMENT OF THE STUDENTS FROM TWO EUROPEAN UNIVERSITY CENTERS (Abstract): This paper presents the results of a comparative study between the diets of the students from the University of Valencia and the diets of the students from the School of Pharmacy within Cluj-Napoca "I. Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy. **Matherial and methods**: The study focused on the analysis of Body Mass Index (BMI) of the students from the two universities, on the assessement of the calorie and nutrients intake per sexe, on the determination of the calorie and nutrient distribution per main courses and snacks, on the determination of the consumption per foodstuff groups at the main courses and snacks. All these parameters have been analysed and interpreted in a unitary form and according to the Spanish standards. **Results**: No significant differences have been noticed between Spanish and Romanian students regardin the BMI. The food intake was adequate, but in case of Romanian students the timetable for meals is irregular and in the meniu structure potatoes and bread are present in large ammounts. Conclusions: Additional nutritional education is required in order to eliminate the errors and missconceptions related with the food intake. **Key words**: STUDENTS, CALORIE INTAKE, NUTRIENTS, MAIN COURSES AND SNACKS, FOODSTUFF GROUPS

Cunoaşterea compoziţiei chimice şi a aportului energetic al alimentelor permite realizarea unei raţii alimentare corecte care se va reflecta în starea de nutriţie a individului şi implicit în starea de sănătate. În cazul tinerilor adulţi, cum sunt studenţii, aportul energetic şi de principii nutritive prin dietă pot avea implicaţii importante în declanşarea multor afecţiuni care nu se manifestă decât mult mai târziu în viaţă.

Lucrarea de faţă îşi propune realizarea unui studiu comparativ între dietele studenţilor de la Universitatea din Valencia şi ale studenţilor de la Facultatea de Farmacie a Universităţii de Medicină şi Farmacie "I. Haţieganu" Cluj-Napoca.

În ultimii ani modul de viaţă al studenţilor a suferit schimbări importante, ceea ce a determinat şi apariţia unor modificări ale comportamentului alimentar. Trebuie subliniat faptul că, în timp ce studenţii de la Universitatea din Valencia servesc masa de regulă la restaurantele universitare, având un program de masă bine stabilit, studenţii români au renunţat tot mai mult la servirea mesei în cantinele studenţeşti, preferând să îşi adapteze mesele şi conţinutul acestora în funcţie de programul şcolar, situaţia materială etc.

Principalele obiective ale acestui studiu au fost:

1. examinarea Indicelui de Masă Corporală (IMC) al studenţilor din cele două universităţi.
2. evaluarea aportului energetic şi în principii nutritive ale studenţilor luaţi în studiu, pe sexe.
3. determinarea distribuţiei energetice şi a nutrienţilor pe mese principale şi gustări.
4. stabilirea consumului de alimente, pe grupe de alimente, la mesele principale şi gustări.

MATERIAL ŞI METODĂ

Subiecţii

La studiu au participat 918 studenţi de la Universitatea din Valencia din 384 bărbaţi şi 534 femei, iar de la Facultatea de Farmacie din Cluj-Napoca au fost incluşi în studiu 312 studenţi: 41 bărbaţi şi 271 femei.

Datele furnizate de studenţii participanţi au fost obţinute pe bază de chestionare şi cuprind informaţii privind unele date personale (vârstă, sex), starea de sănătate (prezenţa unei afecţiuni, urmarea unei medicaţii), desfăşurarea unor activităţi susţinute (activitate fizică organizată) sau anumite obiceiuri cu impact asupra sănătăţii cum sunt: fumatul, consumul de alcool, urmarea unor diete speciale. Datele despre dietă au fost furnizate de studenţi prin rememorarea dietei din ziua anterioară, cu cantităţi estimate folosind măsuri uzuale (gospodăreşti) şi greutăţi standard. Informaţiile prezentate de studenţi au relevat şi alte date despre mâncărurile şi băuturile consumate în ziua anterioară, incluzând starea alimentelor (proaspete sau preparate), metodele de preparare a mâncării (prăjire, fierbere), descrierea ingredientelor şi a condimentelor (1,2,5).

Analiza datelor

IMC a fost calculat conform formulei IMC = Greutatea (kg) /Înălţimea^2 (m^2). Aportul zilnic de energie şi principii nutritive a fost prelucrat prin programul Nutri-Farmacia (furnizat de catedra de Bromatologie de la Universitatea din Valencia) care utilizează tabelele de compoziţie a alimentelor. Consumurile prin dietele examinate au fost comparate cu valorile recomandate de organismele spaniole.

Rezultatele au fost analizate prin calcularea mediei şi a deviaţiei standard pentru fiecare parametru urmărit iar pentru evidenţierea diferenţelor dintre sexe şi dintre loturi s-a folosit Testul t Student. Rezultatele au fost considerate semnificative când s-a obţinut un nivel semnificativ $<0,05$ (1,2,3,4).

REZULTATE

Caracteristicile grupurilor

Tabelul I arată media de vârstă, înălţimea, greutatea, IMC şi alte caracteristici

TABELUL I
Caracteristicile participanţilor la studiu, pe universităţi şi pe sexe

Parametrul urmărit	Universitatea din Valencia (n=918)		UMF Cluj-Napoca (n=312)	
	Bărbaţi (n=384)	Femei (n=534)	Bărbaţi (n=41)	Femei (n=271)
Vârsta (ani)[a]	21,4±2,1	22,1±2,3	21,5±2,0	21,2±1,3
Greutatea (kg)[a]	75,1±9,8	57,5±8,5	73,7±8,6	54,9±6,8
Înalţimea (cm[a]	183,7±6,5	166,8±6,1	179,3±6,0	165,8±5,5
IMC (kg/m^2)[a]	23,9±2,5	20,3±2,3	23,0±2,7	19,9±1,9
Declararea unei afecţiuni (%)	0,5	3,4*	12,2*	20,3*
Declararea unei diete speciale (%)	6,3	8,4	4,8	6,3
Fumători (%)	22,4	28,1*	36,6*	20,6*

a = media ± deviaţia standard; * diferenţa semnificativă între sexe şi între grupuri ($p<0,05$)

ale populaţiei studiate. Media greutăţii, a înălţimii şi a IMC au fost semnificativ mai mici la femei decât la bărbaţi în ambele grupuri. Comparând subiecţii spanioli cu cei români, aceste valori au fost foarte apropiate pentru acelaşi sex.

Aportul energetic şi de principii nutritive

Aportul mediu de energie şi principii nutritive prin dieta zilei luată în studiu este prezentat în tabelul II.

Media aportului energetic a fost de 10,3 MJ la barbaţi şi 8,0 MJ la femei în eşantionul spaniol şi de 16,3 MJ la bărbaţi respectiv 10,1 MJ la femei în eşantionul român (diferenţa semnificativă între sexe şi eşantioane).

Se constată o situare evidentă peste recomandările spaniole a aportului energetic la barbaţii români şi uşor mai ridicat la femeile române respectiv o situare sub recomandări a eşantionului spaniol pentru ambele sexe.

Consumul mediu de proteine a fost mai mare decât recomandările spaniole la ambele eşantioane, atât la femei cât şi la bărbaţi, iar sursa principală de proteine au reprezentat-o laptele şi carnea.

Lipidele au furnizat aproximativ 33% din aportul energetic la femei şi 37% la bărbaţi, în cazul eşantionului spaniol, şi 38% la femei, respectiv 41% la bărbaţi, la eşantionul român.

La bărbaţii spanioli şi români valorile au fost mai mari decât recomandările spaniole pentru următorii nutrienţi: fier (20,9 respectiv 19,4 mg faţă de 10 mg/zi), vitamina A (1018,5 respectiv 1518,9 faţă de 750 µg/zi), vitamina C (106,2 respectiv 80,3 mg faţă de 45 mg/zi). Riboflavina s-a situat peste recomandări la barbaţii spanioli şi uşor la limită pentru bărbaţii români, adică 2,1 respectiv1,7 faţă de 1,8 mg/zi, iar vitamina D a fost mai mare decât recomandările la bărbaţii spanioli şi sub recomandări la bărbaţii români: 3,6 respectiv 1,5 faţă de 2,5 µg/zi.

La femeile spaniole şi române valorile au fost mai mari decât recomandările spaniole pentru următorii nutrienţi: calciu (815,4 respectiv 819,0 faţă de 600 mg/zi), vitamina A (882,3 respectiv 859,3 faţă de 750 µg/zi), vitamina C (124,4 respectiv 88,8 faţă de 45 mg/zi). Pentru riboflavină aportul la femeile spaniole a fost superior recomandărilor iar la femeile române s-a

TABELUL II

Aportul energetic şi de principii nutritive (media ± s.d.) a studenţilor din cele două universităţi prin dieta unei zile şi aportul zilnic recomandat în Spania

Principiul nutritiv	Universitatea din Valencia media±d.s.		UMF Cluj-Napoca media±d.s.		AZRS*	
	Bărbaţi (n=384)	Femei (n=534)	Bărbaţi (n=41)	Femei (n=271)	Bărbaţi	Femei
Energie (MJ)	10,3±0,6	8,0±0,5	16,3±4,4	10,1±3,6	12,5	9,6
Colesterol (mg)	322,6±174,6	291,0±156,2	102,3±61,4	72,4±38,1		
Fibre alim. (g)	19,5±8,3	17,7±6,8	27,6±29,9	17,2±7,4		
Proteine (g)	104,0±28,5	89,2±26,7	150,5±48,5	79,9±28,1	54	41
Carbohidraţi (g)	308,5±20,1	214,7±21,8	441,5±145,3	302,8±108,2		
Lipide (g)	91,4±29,1	78,1±29,3	185,9±65,5	105,5±51,1		
Vitamina C (mg)	106,2±83,4	124,4±94,8	80,3±54,8	88,8±67,9	45	45
Riboflavină (mg)	2,1±1,1	1,6±0,4	1,7±0,6	1,2±0,4	1,8	1,4
Niacină (mg)	26,8±10,9	24,1±9,8	45,3±13,7	24,6±9,3		
Vitamina A (µg)	1018,5±524,4	882,3±441,1	1518,9±2213	859,3±388,3	750	750
Vitamina D (µg)	3,6±2,6	3,4±2,8	1,5±1,3	1,3±1,1	2,5	2,5
Calciu (mg)	915,3±281,2	815,4±336,2	892,7±586,1	819,0±400,6	600	600
Fier (mg)	20,9±9,1	16,8±8,3	19,4±5,3	10,9±3,3	10	18

* Aport Zilnic Recomandat în Spania, 1994

TABELUL III

Aportul energetic şi în principii nutritive prin mesele principale şi gustări (media ± d.s.): bărbaţi

Principiul nutritiv	Mese principale						Gustări	
	Mic dejun		Prânz		Cină			
	S (n=370)	R (n=33)	S (n=383)	R (n=41)	S (n=360)	R (n=35)	S (n=299)	R (n=30)
Energie (MJ)	1,9±0,5	3,6±2,2	3,4±0,8	8,0±3,2	2,6±1,2	4,2±2,3	2,8±0,9	2,6±1,2
Colesterol (mg)	29,9±18,4	60,2±64,0	170,6±107,1	31,2±17,3	130,5±82,9	21,1±17,9	88,1±53,7	6,5±5,8
Fibre alim. (g)	2,7±1,8	2,5±1,9	8,8±5,5	7,5±2,3	5,3±2,3	4,0±2,7	6,4±5,5	4,4±3,6
Proteine (g)	13,4±6,9	35,8±28,6	43,8±19,2	74,0±29,3	31,2±15,5	38,8±23,5	20,8±13,9	18,9±10,6
Carbohidraţi (g)	61,6±21,5	89,3±73,3	89,3±33,7	204,0±94,4	47,8±30,5	96,6±59,0	78,8±36,5	97,9±36,9
Lipide (g)	17,8±19,2	40,9±27,8	30,9±16,8	91,3±41,5	33,5±23,5	52,0±35,8	31,6±14,6	22,7±16,8
Vitamina C (mg)	9,6±18,6	8,6±11,5	53,5±57,5	39,1±23,9	40,6±40,3	22,2±31,7	31,3±32,8	19,6±28,8
Riboflavină (mg)	0,6±0,4	0,6±0,5	0,5±0,2	0,7±0,3	0,4±0,2	0,4±0,2	0,3±0,2	0,3±0,3
Niacină (mg)	3,7±4,1	11,2±8,7	9,1±6,8	21,5±6,8	11,3±6,1	12,8±7,7	5,3±5,0	4,6±2,9
Vitamina A (µg)	129,3±74,9	972,7±2450	218,3±171,8	476,4±489,9	375,1±458,8	169,7±212,7	192,9±125	164,9±134,4
Vitamina D (µg)	0,4±0,7	0,9±1.1	2,7±5,6	0,5±1,0	5,6±6,5	0,2±0,3	0,3±0,7	0,2±0,4
Calciu (mg)	254,7±114,4	331,9±409,6	223,4±165,1	226,6±204,2	176,2±146,1	214,2±297,0	273,4±230,2	287,6±262,5
Fier (mg)	5,4±13,1	4,7±3,1	2,9±1,2	8,6±2,8	1,8±0,9	5,2±2,5	12,9±8,3	3,0±1,3

TABELUL IV

Aportul energetic şi în principii nutritive prin mesele principale şi gustări (media ± d.s.): femei

Principiul nutritiv	Mese principale						Gustări	
	Mic dejun		Prânz		Cină			
	S (n=370)	R (n=239)	S (n=383)	R (n=255)	S (n=360)	R (n=239)	S (n=299)	R (n=255)
Energie (MJ)	1,2±0,6	1,7±1,5	2,7±1,0	3,3±1,7	1,9±0,8	2,6±1,5	2,2±0,9	3,5±2,1
Colesterol (mg)	29,1±19,7	1,9±32,0	110,1±92,8	26,7±13,7	148,7±147,3	25,8±33,1	91,7±61,4	11,3±16,2
Fibre alim. (g)	2,1±1,7	2,0±1,8	7,8±3,2	6,4±3,0	5,3±2,8	5,2±4,1	7,7±3,0	5,1±3,4
Proteine (g)	6,9±4,8	13,7±15,7	32,6±18,1	28,8±16,2	25,4±14,2	26,5±21,2	15,4±15,5	18,9±12,6
Carbohidraţi (g)	40,7±28,4	52,5±41,1	65,9±31,3	87,8±44,7	41,8±32,8	70,9±37,6	73,6±41,3	118,4±73,0
Lipide (g)	10,9±13,5	15,8±19,7	27,9±20,9	39,2±25,5	22,5±14,2	26,4±24,6	20,0±19,7	33,4±29,1
Vitamina C (mg)	12,1±26,4	7,8±19,7	57,6±52,9	54,7±46,1	83,2±71,2	26,0±38,2	6,5±10,8	8,0±13,1
Riboflavină (mg)	0,4±0,2	0,3±0,2	0,5±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2	0,5±0,3	0,3±0,3	0,2±0,2
Niacină (mg)	2,4±2,1	3,9±4,0	10,5±7,4	11,3±6,8	8,8±4,9	6,8±5,2	9,3±8,8	4,8±3,9
Vitamina A (µg)	124,5±136,9	104,9±118,6	302,6±321,4	467,9±276,3	261,3±250,8	197,8±295,5	183,0±156,0	161,3±136,7
Vitamina D (µg)	0,5±0,7	0,4±0,6	2,5±5,9	0,3±0,3	1,1±2,5	0,4±0,5	2,5±2,3	0,4±0,5
Calciu (mg)	288,3±201,4	187,0±242,0	229,8±143,7	214,4±206,8	227,9±200,1	372,1±348,9	273,6±253,5	132,1±190,8
Fier (mg)	6,8±15,9	1,6±1,7	7,5±4,9	3,9±1,8	6,8±5,5	3,3±2,1	4,0±2,5	3,1±1,8

S = studenţi de la Universitatea din Valencia §3i; R = studenţi de la UMF „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

situat sub recomandări: 1,6 respectiv 1,2 faţă de 1,4 mg pe zi. La fel pentru vitamina D: 3,4 respectiv 1,3 faţă de 2,5 μg/zi. Aportul de fier este mai mic decât raţia recomandată atât la femeile spaniole cât şi la femeile române.

Mesele principale şi gustările

Aportul energetic şi în principii nutritive prin mesele principale şi gustări pentru bărbaţi şi femei sunt prezentate în tabele III şi IV.

Prânzul a reprezentat masa cu cel mai mare aport energetic pentru ambele eşantioane şi pentru ambele sexe.

La eşantionul spaniol: micul dejun aduce 18,4% din energia zilnică la bărbaţi şi 15,1% la femei, în timp ce cina furnizează 25,5% la bărbaţi, respectiv 23,7% la femei din aportul energetic total. Aproximativ 3,6% dintre bărbaţi şi 2% dintre femei omit micul dejun.

La eşantionul român: micul dejun aduce aproximativ 19,6% din aportul energetic total la bărbaţi şi 15,3% la femei, iar cina furnizează 22,8% la bărbaţi şi 23,5% la femei. Omit micul dejun aproximativ 11,8% dintre femei şi 19,5% dintre bărbaţi.

Nu s-au găsit diferenţe semnificative în aportul mediu de macronutrienţi prin cele trei mese principale şi gustări (colesterol, fibre dietetice, grăsimi, carbohidraţi şi proteine) pentru ambele sexe.

Grupând alimentele în 6 grupe principale: lapte şi derivate, carne şi preparate din carne, cereale şi derivate de cereale (pâinea, biscuiţii), legume (roşii, ardei, cartofi), fructe şi grăsimi (unt, uleiuri, margarină) s-a urmărit repartizarea acestora în mesele principale şi gustări (tabelele V şi VI).

S-a constatat că la micul dejun femeile mănâncă mai mult lapte decât bărbaţii şi că eşantionul spaniol consumă mai mult lapte

TABELUL V

Alimente ingerate (%) de studenţii spanioli în ziua luată în studiu, la cele trei mese principale şi la gustări, pe grupe de alimente

Grupa de alimente	Mese principale						Gustări	
	Mic dejun		Prânz		Cină			
	Barbaţi (n=370)	Femei (n=520)	Barbaţi (n=383)	Femei (n=532)	Barbaţi (n=360)	Femei (n=528)	Barbaţi (n=299)	Femei (n=440)
Lapte	71,4	82,3	11,2	10,1	3,2	10,4	79,4	86,5
Carne	12,1	2,4	88,4	81,6	71,6	83,4	8,3	5,1
Cereale	60,8	79,2	68,1	40,3	76,4	54,3	60,2	55,4
Fructe	3,2	6,8	10,2	31,4	14,1	23,2	3,1	18,1
Legume	0,4	0,8	30,4	40,3	48,3	61,4	0,2	0,4
Grăsimi	40,3	32,8	26,4	25,1	28,1	30,2	80,1	75,3

TABELUL VI

Alimente ingerate (%) de studenţii români în ziua luată în studiu, la cele trei mese principale şi la gustări, pe grupe de alimente

Grupa de alimente	Mese principale						Gustări	
	Mic dejun		Prânz		Cină			
	Bărbaţi (n=33)	Femei (n=239)	Bărbaţi (n=41)	Femei (n=255)	Bărbaţi (n=35)	Femei (n=239)	Bărbaţi (n=30)	Femei (n=255)
Lapte	39,0	52,6	19,5	30,4	17,1	64,9	36,7	17,5
Carne	34,1	12,3	92,7	71,3	53,7	18,1	14,6	25,1
Cereale	58,5	47,4	73,2	65,5	46,3	49,1	65,8	62,6
Fructe	2,4	7,0	12,2	21,1	14,6	37,4	24,3	18,7
Legume	19,5	13,5	85,4	76,6	26,8	38,6	73,2	25,7
Grăsimi	58,5	20,5	90,2	53,2	65,9	22,2	24,4	35,7

decât cel român. Studenţii români mănâncă mai multă carne şi mai multe legume şi fructe la micul dejun decât studenţii spanioli. Majoritatea studenţilor mănâncă la masa de prânz carne şi cereale în ambele eşantioane. În timp ce studenţii spanioli consumă multe fructe la prânz, studenţii români consumă legume, o importantă pondere având cartoful. O mare parte dintre femeile spaniole şi bărbaţii din ambele eşantioane consumă la cină carne şi cereale în timp ce doar o proporţie redusă de femei române consumă la cină aceste alimente. La gustări majoritatea spaniolilor consumă cereale, lapte şi grăsimi, iar românii consumă în principal cereale, şi un procent mare de bărbaţi consumă legume (cartofi).

CONCLUZII

În timp ce la eşantionul spaniol aportul energetic este mai scăzut decât recomandările spaniole pentru ambele sexe, la eşantionul român aportul energetic mediu este mult mai mare la bărbaţi şi aproape normal la femei. Valorile scăzute ale aportului de fier la femei reprezintă un risc şi justifică frecvenţa anemiei declarate de subiecţi din ambele eşantioane.

Recomandările spaniole prevăd că din aportul energetic total, 13% să se asigure prin proteine, 35% prin lipide şi peste 50% prin carbohidraţi.

În eşantionul spaniol procentul pe care îl reprezintă principiile nutritive calorigene din aportul caloric total sunt: • Proteine: 16,9% pentru bărbaţi şi 18,6% pentru femei; • Grăsimi: 33,4 la bărbaţi şi 36,7% la femei; • Carbohidraţi: 49,9% la bărbaţi şi 44,9% la femei.

Astfel că, aportul energetic prin proteine şi lipide este mai mare decât recomandările, iar aportul de carbohidraţi este uşor mai scăzut decât valorile recomandate.

La eşantionul român procentul pe care îl reprezintă principiile nutritive calorigene din aportul caloric total sunt: • Proteine: 14,9% pentru bărbaţi şi 12,9% pentru femei; • Grăsimi: 41,4 la bărbaţi şi 38,3% la femei; • Carbohidraţi: 43,7% la bărbaţi şi 48,8% la femei.

Aportul energetic prin proteine este aproape normal atât la femei cât şi la bărbaţi, prin grăsimi este depăşit la ambele sexe iar prin carbohidraţi se situează uşor sub valorile recomandate.

Procentul de subiecţi care servesc micul dejun este mai mare la spanioli decât la români.

Studentele din ambele eşantioane mănâncă mai multe fructe decât bărbaţii, şi nu se înregistrează diferenţe semnificative între eşantioane în privinţa acestei grupe de alimente. Un asemenea consum, împreună cu cel al legumelor trebuie menţinut şi încurajat pentru menţinerea stării de sănătate.

Alimentul cel mai preferat de studenţii spanioli a fost iaurtul bifidus iar printre studenţii români cel mai consumat aliment a fost cartoful (prăjit, piure).

În urma acestui studiu studenţii au fost informaţi în privinţa rezultatelor şi erorile înregistrate în alegerea dietei.

BIBLIOGRAFIE

1. Farre R, Frasquet I, Frasquet M, Ubieta M. Caracteristica antropometricas e ingesta de un grupo de estudiantes universitarias. *Nutr Clin* 1991; 11: 7-20.
2. Lopez Martinez MC, Ruiz Lopez MD, Artacho R, Lopez G, Serrana H, Olea Serrano S. Estudio de los habitos alimentarios de un grupo de poblacion universitaria. *Nutr Clin* 1994; 14: 24-28.
3. Soriano JM, Molto JC, Manes J. Dietary intake and food pattern among university students. *Nutr Res* 2000; 20 (9): 1248-1258.
4. Mata XJ, Manos M. *Tabla de Composicion de Alimentos*. Instituto de Nutrition y Technologia de Alimentos, Universidad de Granada, 1998.
5. Mahan LK, Prescott-Strump S. *Krause's Food Nutrtion and Diet Therapy*. 11th ed. WB Saunders, 2004.

CEFPIROME SUSCEPTIBILITY IN STAPHYLOCOCCI ISOLATES

Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Microbiologie

SUSCEPTIBILITY OF STAPHYLOCOCCI TO CEFPIROME (Abstract): Cefpirome is a fourth-generation cephalosporin with an expanded spectrum against both Gram-negative and Gram-positive bacteria. The objective of this study was to evaluate the *in vitro* activity of cefpirome against staphylococci, clinical isolates. For comparison oxacillin was also tested. **Material and methods**: A total 434 isolates (coagulase-positive staphylococci, n=268 and coagulase-negative staphylococci, n=166) were tested. Susceptibility testing was performed using the Mueller-Hinton agar dilution method. **Results**: Cefpirome inhibited the majority of strains at 0.5-8 mg/l. Cefpirome had excellent activity against coagulase-negative staphylococci with 91.6% susceptibility. Except the coagulase-positive staphylococci, of the 268 isolates, 81.3 % were cefpirome sensitive. Concerning oxacillin, 35.1% of coagulase-positive staphylococci isolates were resistant, in comparision with 26.5% of the coagulase-negative staphylococci. A cross-resistance analysis showed the association of resistance between cefpirome and oxacillin. **Conclusion**: Against staphylococci, cefpirome had the best activity when compared with the oxacillin. **Key words**: CEFPIROME, OXACILLIN, CROSS-RESISTANCE, STAPHYLOCOCCI

Cefpirome is a fourth-generation cephalosporin with an expanded spectrum against both Gram-negative and Gram-positive bacteria. The fourth-generation cephalosporins are chemmically related to third-generation cephems; they differ by having a C-3' quaternary ammonium group in position 3 of the cephem nucleus. Numerous compounds were described but only cefpirome and cefepime are currently widely available (1).

The objective of this study was to evaluate the *in vitro* activity of cefpirome against staphylococci, clinical isolates. For comparison oxacillin was also tested.

MATERIALS AND METHODS

Clinical isolates

The strains examined in this study were obtained from clinical material examined during 2001-2005 period.

A total 434 isolates (coagulase-positive staphylococci, n=268 and coagulase-negative staphylococci, n=166) were tested. The bacteria were identified according to standard procedures. Quality control reference strains used was *S. aureus* ATCC 25923.

Antimicrobial agents

Cefpirome and oxacillin were supplied by the respective manufacturers.

Susceptibility testing was performed using the agar dilution method with an inoculum of 10^5 cfu. The results were read after 18 h incubation at 36^0C. The minimum inhibitory concentration (MIC) was considered to be the lowest concentration of antibiotic producing visible inhibition of microbial growth.

Breakpoints. Bacterial exhibiting an MIC of equal to or less than 8 mg/l for cefpirome and ≤ than 2 mg/l for oxacillin were regarded as susceptible (2).

TABLE I

Distribution of MICs of cefpirome and oxacillin against staphylococci isolates

Concentration	Number (%) strains inhibited at the indicated concentration of			
	Cefpirome		Oxacillin	
	CPS*	CNS**	CPS	CNS
	(268)	(166)	(268)	(166)
0.25			38 (14.2)	16 (9.6)
0.5	34 (12.7)	32 (19.3)	70 (26.1)	28 (16.9)
1	16 (5.9)	12 (7.2)	28 (10.4)	18 (10.8)
2	160 (59.7)	90 (54.2)	38 (14.2)	60 (36.1)
4	2 (0.7)		10 (3.7)	12 (7.2)
8	6 (2.1)	18 (10.8)	8 (3)	16 (9.6)
16	16 (5.6)	8 (4.8)	74 (27.6)	16 (9.6)
32	34 (12.7)	6 (3.6)	2 (0.7)	

* CPS= coagulase-positive staphylococci ** CNS = coagulase-negative staphylococci

RESULTS

The *in vitro* susceptibility of 434 staphylococci strains is reported in table I.

Cefpirome inhibited the majority of strains at 0.5-8 mg/l. Oxacillin, which showed good activity against nearly 70% of staphylococci isolates, was less active than cefpirome (table I).

The results obtained, expressed as MIC range, MIC 50 and MIC 90 together with the percentage of resistant strains at the recommended breakpoints are reported in Table II.

Cefpirome was inhibitory at concentrations of 2 mg/l, respectively 1mg/l to 50% of CPS and CNS isolates. The MIC 90 of cefpirome for all staphylococci isolates were two-fold higher than breakpoint value recommended for susceptibility.

Cefpirome had excellent activity against CNS with 91.6% susceptibility. With regard to CPS, of the 268 isolates, 81.3 % were cefpirome sensitive. Concerning oxacillin, 35.1% of CPS isolates were resistant, in comparision to 26.5% of the CNS.

Oxacillin has similary MIC 50 and MIC 90 values against CPS and CNS isolates (table II).

The mean "S"-values expresses the mean MIC of the fully sensitive population and is the best indicator of the intrinsec activity of the antimicrobial agent (3). The mean MIC of 2 mg/l cefpirome is demonstrated by all staphylococci isolates. This value is identical with the median value. Against oxacillin the mean MICs in the sensitive population of staphylococci is 1 mg/l. The correlation between MICs of both, cefpirome and oxacillin are summarized in figures 1 and 2.

Cross-resistance between cefpirome and oxacillin is presented in table III. However, oxacillin resistance limits the activity of cefpirome, as it does for other beta-lactams.

Cross-resistance analysis revealed a high degree of association between resistance to

TABLE II

***In vitro* activity (mg/l) of cefpirome and oxacillin against clinical isolates of staphylococci**

Strains (no)	Drug	MIC 50	MIC 90	MIC range	Mean "S"	% Resistance
Coagulase-positive staphylococci (268)	Cefpirome	2	16	0.5-32	2	18.7
	Oxacillin	1	16	0.25-32	1	35.1
Coagulase-negative staphylococci (166)	Cefpirome	1	8	0.5-32	2	8.4
	Oxacillin	1	16	0.25-16	1	26.5

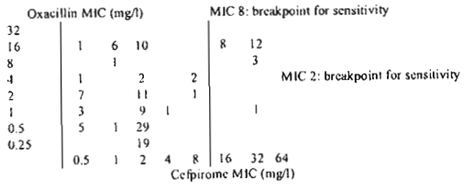


Fig. 1. Scattergram of cefpirome MICs *versus* oxacillin MIC for coagulase-positive staphylococci isolates. For interpretation of our data the MIC breakpoints recommended by NCCLS (2001) were used

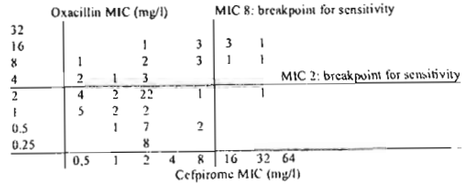


Fig. 2. Scattergram of cefpirome MICs *versus* oxacillin MIC for CNS isolates. For interpretation of our data the MIC breakpoints recommended by NCCLS (2001) were used

TABLE III

Cross-resistance with oxacillin among isolates of staphylococci

Population	Antibiotic and % resistant isolates	
	Cefpirome	Oxacillin
Coagulase-positive staphylococci (268)		
All isolates	18.7	35.1
Cefpirome sensitive	-	78.9
Cefpirome resistant	-	96
Oxacillin sensitive	0.1	-
Oxacillin resistant	51.5	-
Coagulase-negative staphylococci (166)		
All isolates	8.4	26.5
Cefpirome sensitive	-	21.1
Cefpirome resistant	1.6	85.7
Oxacillin sensitive	27.3	-
Oxacillin resistant		-

cefpirome and oxacillin. For example, 96% respectively 85.7% of resistant *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci were also resistant to oxacillin.

Among oxacillin resisters, resistance rates of the cefpirome resistant populations were lower (table III).

DISCUSSION

MICs of cefpirome for CPS and CNS ranged from 0.5 to 32 mg/l. Comparing the MIC 90 values, cefpirome showed the best *in vitro* activity against CNS (1 mg/l) and only 8.4% resistance.

Staphylococci strains tested showed one peak MIC distribution for cefpirome of 2 mg/l. CPS isolates tested with oxacillin showed two peak MIC distribution, one at 0.5 mg/l and another at 16 mg/l. Strains of CNS are more susceptible to oxacillin (26.5% resistance) by comparison with CPS (35.1% resistant isolates).

A cross-resistance analysis shows the association of resistance between cefpirome and oxacillin.

Twenty three of the 24 *S. aureus* isolates with MICs to cefpirome that exceeded the susceptible range showed MICs to oxacillin that were above their respective breakpoints.

In contrast to its good activity against oxacillin-susceptible staphylococci, the activity of cefpirome was poor against oxacillin-resistant strains.

In the hospital setting both CPS and CNS are frequently resistant to a range of antibiotic classes, including the beta-lactams, and this is a serious clinical problem (4).

Oxacillin (methicillin) resistant strains

with an altered penicillin-binding protein (PBP-2A) are increased in frequency, and are resitant to beta-lactams (5). In the Pan-European study published in 1994, the rate of methicillin-resistance was 12.8% (6).

Our results confirm those of previos investigations regarding the activity of cefpirome against staphylococci isolates.

In a review of the activity of fourth-generation cephalosporins, methicillin-susceptible CPS and CNS were inhibited by cefpirome at 1 mg/l (MIC 50 values) (7).

CONCLUSION

Cefpirome has a good activity against staphylococci. As the study shows, cefpirome had the best activity when compared with the oxacillin.

Majority of oxacillin-resistant coagulase-positive staphylococci isolates were resistant to cefpirome. Similar results were obtained for coagulase-negative staphylococci.

REFERENCES

1. Greenwood D. Inhibitors of bacterial cell wall sinthesis. In: Greenwood D editor. *Antimicrobial Chemotherapy*. Nottingham: Oxford University Press, 2004, 11-28.
2. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001. Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically. Aproved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, PA.
3. Wiedemann B. *In vitro* activity of cefdinir against fresh isolates: A multicenter study. Cefdinir. *6th ECMID*. March 31, 1993. Scientific Posters, Poster 880, 6-7.
4. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU, the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999; 115 (suppl. 3): S34-S41.
5. Panlilio AL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 582-586.
6. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwartz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistance in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 50-55.
7. Sanders CC. Cefepime: the next generation? *Clin Infect Dis* 1993; 17: 369-379.

NOUTĂŢI

HIPERFORINA ŞI DERIVAŢII SĂI - INHIBITORI AI CYP3A4

Literatura de specialitate semnalează, în cazul administrării concomitente, interacţiuni între extractele de sunătoare (*Hypericum perforatum* L.) şi substanţele medicamentoase metabolizate de enzima CYP3A4, componentă a citocromului P450; extractele de sunătoare fie intensifică metabolizarea substanţelor respective, fie alterează expresia/activitatea CYP3A4. J. Lee et al. au studiat efectele unor acilfloroglucinoli (hiperforina şi patru derivaţi de oxidare ai acesteia: furohiperforina, izomerii 1 şi 2 ai furohiperforinei, furoadhiperforina) izolaţi din *Hyperici herba* asupra activităţii enzimei CYP3A4. Studiile efectuate au evidenţiat faptul că acilfloroglucinolii inhibă semnificativ activitatea CYP3A4. Cea mai activă s-a dovedit a fi furoadhiperforina (IC_{50} = 0,072 μM), urmată de izomerii 1 şi 2 ai furohiperforinei (IC_{50} = 0,079 mM şi respectiv, IC_{50} = 0,23 μM), hiperforina (IC_{50} = 0,63 μM) şi furohiperforina (IC_{50} = 1,3 μM). Acilfloroglucinolii sunt inhibitori ai CYP3A4 şi, ca urmare, nu sunt răspunzători de intensificarea metabolizării unor substanţe medicamentoase în cazul co-administrării cu extracte de sunătoare (Lee J, Duke RK, Tran VH, Hook JM, Duke CC. Hyperforin and its analogues inhibit CYP3A4 enzyme activity. *Phytochemistry* 2006; 67 (23): 2550-2560).

Anca Miron

A COMPARATIVE STUDY OF SOME *Veronica* SPECIES

Gianina Crişan[1], M. Tămaş[1], V. Miclăuş[2], T. Krausz[3], Vl. Şandor[3]
"I. Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
School of Pharmacy
1 Department of Pharmaceutical Botany
School of Medicine
3 Department of Pharmacology
University of Agriculture and Veterinary Medicine Cluj-Napoca
2 Department of Histology

A COMPARATIVE STUDY OF SOME *Veronica* SPECIES (Abstract): We have tried to establish some criteria to avoid the substitution of *Veronica officinalis* (common speedwell) with other species of *Veronica* genus, especially *Veronica chamaedrys* (germander speedwell) which is widely spread and has no therapeutic action. **Materials and methods**: We have studied the differential histological, anatomical and phytochemical characters of these two species. A rapid method for the identification of the two species is the TLC for flavonoids and phenyl-propanic compounds. We have done also a HPLC study, which has permitted the detection of acteoside in *Veronica chamaedrys* and isoacteoside in *Veronica officinalis*. In order to confirm the supposed hypocholesterolaemic effect of *Veronica officinalis* (used in ethno-pharmacy as a hypocholesterolaemic agent) we have done a two step experiment for these two *Veronica* species. **Results**: *Veronica officinalis* in the diet showed no significant effect on the levels of cholesterol and triglycerides in the serum of the cholesterol free diet animals. *Veronica officinalis* had also a lowering effect on triglycerides and cholesterol level in the serum of high cholesterol diet animals. **Conclusions**: A rapid method based on morpho-anatomical and chemical features has been developed in order to avoid substitution of *Veronica officinalis* with *Veronica chamaedrys*. For *Veronica officinalis* we have proved a hypocholesterolaemic effect in high cholesterol diet animals. **Key words**: *Veronica officinalis*, *Veronica chamaedrys*, HYPOCHOLESTEROLAEMIC EFFECT, FLAVONOIDS, PHENYL-PROPANIC COMPOUNDS

The *Veronica* genus belongs to *Scrophulariaceae* family and it includes 41 species in the Romanian flora (1). It differs from the other genus of the family by the number of stamens (only two) and the number of petals (four) with irregular symmetry. From the 41 species *Veronica officinalis* (common speedwell) has demonstrated phyto-therapeutic activity (2). *Veronica officinalis* is a low, perennial herb, up to 20 cm in height, with hairy, opposite leaves and pale blue flowers in erect, axillary racemes. The fruits are flats heart shaped capsules (3).

Veronica officinalis has a specific areal (in light woods, especially in the mountain) and it is often substituted with other species of *Veronica* genus, especially with *Veronica chamaedrys* which is widely spread and has no therapeutic effects.

MATERIALS AND METHODS

The comparative morpho-anatomical study was done by scanning and optic microscopy.

For the powered drug the differentiation between the two species can be evaluated by TLC for flavonoids and phenyl- propanic compounds in the following conditions:

Test solution: add 5 ml methanol to 0.5 g of the powdered drug in a 25 ml flask and heat on a steam bath for 10 min; after cooling filter and complete to 5 ml with methanol.

Reference solution: dissolve 1 mg acteoside, 3 mg hyperoside, 3 mg rutoside, 1 mg caffeic acid, 1 mg chlorogenic acid in 10 ml methanol.

Stationary phase: silica gel GF 254 Merck.

Mobile phase: acetic acid (R): formic acid (R): water (R): ethyl acetate (R) = 7 : 7 : 14 : 72

After drying the plate will be sprayed with 1% diphenylboryloxyethylamin (R) solution in methanol (R). The chromatogram will be examined at 365 nm after 10 min.

To confirm the TLC for the phenyl-propanic compounds, a HPLC was done in the following conditions (4):

Test solution: add 10 ml of 70 per cent V/V solution of alcohol (R) to 1.00 g of the powdered drug in a 25 ml flask and shake for 30 min. Filter and rinse flask and filter with two quantities, each of 5 ml, of 70 per cent V/V solution of alcohol (R). Evaporate the combined filtrates to dryness *in vacuo*. Dissolve the residue in 25 ml of 70 per cent V/V solution of methanol (R).

Reference solution: dissolve 1.0 mg of acteoside (R) in 2.0 ml of methanol (R).

Column material: stainless steel.

Stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography (R) (5 μm).

Size: L = 0.25 m; d = 4.6 mm

Temperature: 20°C.

Mobile phase: phosphoric acid (R): acetonitrile (R): water (R) = 0.07 : 18.0 : 72.0

Flow rate: 1.5 ml/min.

Type: isocratic.

Detector: spectrophotometer at 340 nm.

Injection volume: 20 μl.

In order to confirm the supposed hypocholesterolaemic effect of *Veronica officinalis* - used in ethno-pharmacy as a hypocholesterolaemic agent - we have done a two step experiment for the two *Veronica* species: *Veronica officinalis* and *Veronica chamaedrys*.

In the first step we have comparatively studied the effect of infusion, extract and powered plant suspension upon the level of serum cholesterol and triglycerides in cholesterol free diet animals.

In the second experiment the animals were fed with a high cholesterol diet (1.4 g lard/day/animal) in order to induce hypercholesterolemia; the animals were also given the powered plant (0.14 g/day/animal).

In both four week experiments we have used adult male Wistar rats weighing approximately 200 g.

RESULTS AND DISCUSSIONS

By scanning microscopy study we measured the longitudinal diameter of stomata, the length of non-glandular trichomes and their diameter at the base and on the top. The results are shown in tab. I. By optic microscopy we measured the palisade ratio, the stomata index and the vascular islands. The results of this study are shown in tab. II.

The images obtained by scanning microscopy are shown in fig. 1 for *Veronica officinalis* and in fig. 2 for *Veronica chamaedrys*.

The TLC for flavonoids and phenyl-propanic compounds is the easiest way to differentiate these two *Veronica* species because *Veronica chamaedrys* doesn't show the orange spots of flavonoids (Rf = 0.36; and Rf = 0.58); these spots appear in *Veronica officinalis*; acteoside (blue spot, Rf = 0.65) is present in *Veronica chamaedys* and it is absent in *Veronica officinalis*; caffeic acid (Rf = 0.95) is present in *Veronica officinalis* and it is absent in *Veronica chamaedrys*.

The HPLC study has shown the presence of acteoside in *Veronica chamaedrys* and the presence of isoacteoside in *Veronica*

TABEL I

Biometric data obtained by scanning microscopy

Characters	*Veronica officinalis*	*Veronica chamaedrys*
Longitudinal diameter of stomata	16.8 μm	39.3 μm
The length of non-glandular trichomes	591μm	572 μm
Trichomes diameter at the base and on the top	61.7 μm (base) 39 μm (top)	26.8 μm (base) 10 μm (top)

TABLE II

Biometric data obtained by optic microscopy

Characters	*Veronica officinalis*	*Veronica chamaedrys*
Stomata Index	58	70
Vascular Island	3.5	5
Palisade Ratio	10.75	20

Fig. 1. Stomata and protector trichomes of inferior epidermis of *Veronica officinalis*

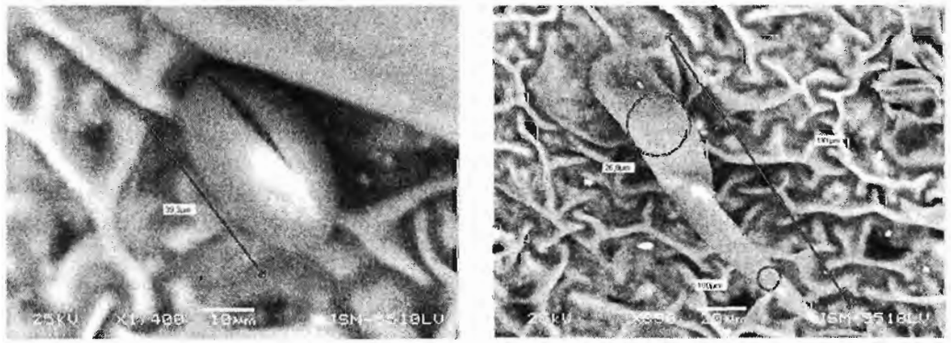


Fig. 2. Stomata and protector trichomes of inferior epidermis of *Veronica chamaedrys*

officinalis. The HPLC chromatograms are shown in fig. 3.

After the morphological and chemical studies we have done a pharmacological experiment to compare the hypocholesterolaemic effect of *Veronica officinalis* and *Veronica chamaedrys*; in ethno-pharmacy only *Veronica officinalis* is used as a hypocholesterolaemic agent and it is often substituted with *Veronica chamaedrys*.

After the second step of the experiment in which we have fed the rats with lard we obtained the following results for the cholesterol and triglycerides serum level

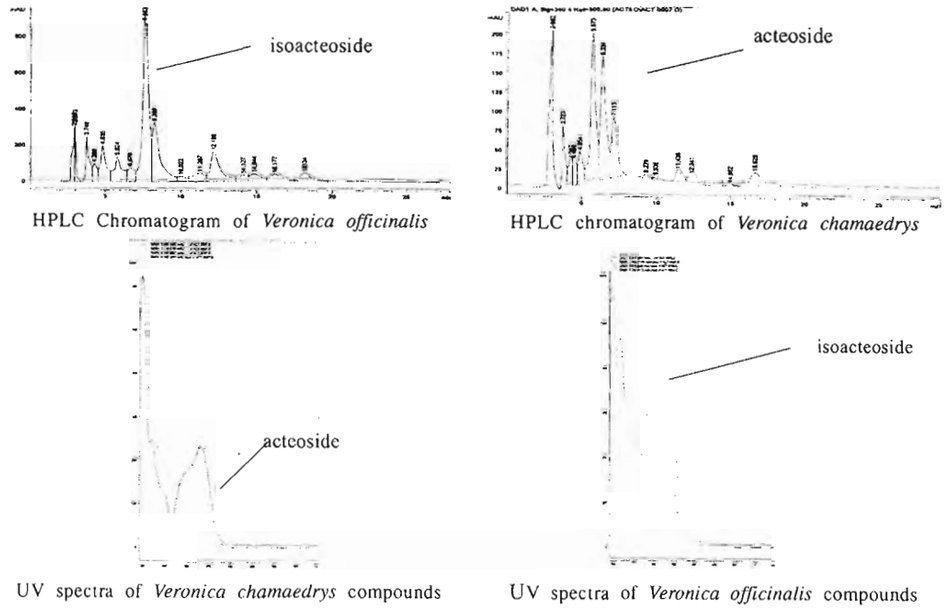


Fig. 3. HPLC chromatograms and UV spectra for the main compounds of *Veronica officinalis* and *Veronica chamaedrys*

TABLE III

Cholesterol and triglycerides serum levels and their statistic interpretation by t-Student test

Groups		*means± SEM*	
		Cholesterol (mg/ml)	Triglycerides (mg/ml)
I	Control Group	281.444 ± 74.208	46.000 ± 14.733
II	Lard Group	357.556 ± 69.938	77.333 ± 21.251
III	Lard + *Veronica officinalis*	298.9 ± 41.289	67.800 ± 13.234
IV	Lard + *Veronica chamaedrys*	355.8 ± 32.991	109.333 ± 15.854

„t" Student Test

Groups	p (cholesterol)	p (triglycerides)
I-II	0.239281	0.255753
I-III	0.782227	0.010943
I-IV	0.232402	0.287524
II-III	0.32383	0.244993
II-IV	0.975109	0.701857
III-IV	0.320757	0.058814

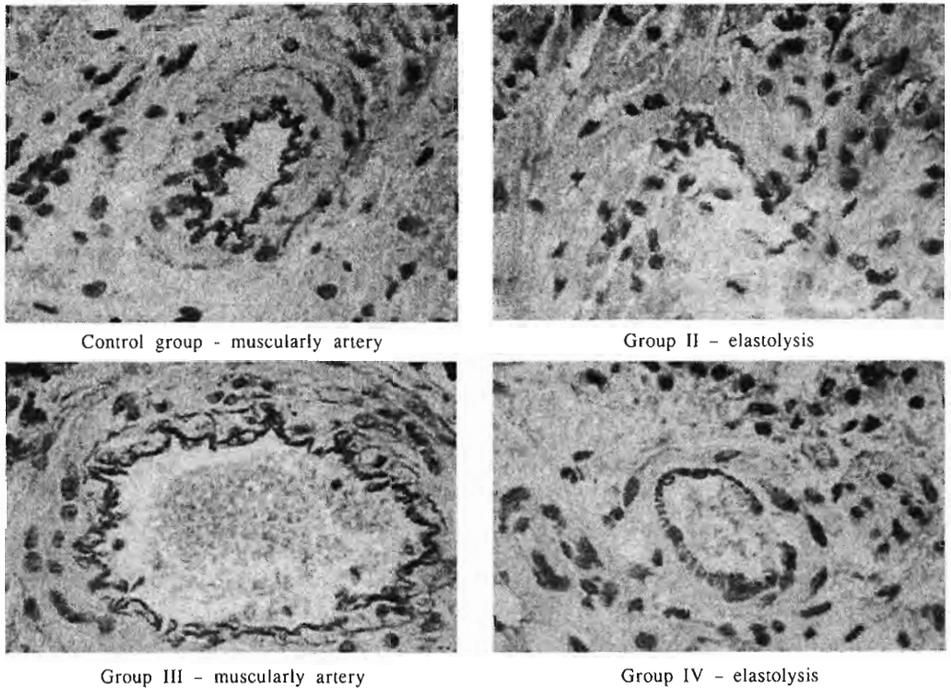
(tab. III):

The "t Student" test showed statistic significance only when we compared the first and the third group.

After measuring the serum cholesterol and triglycerides levels in the retro orbital artery, the rats were killed; we analyzed the components of walls of coronary artery by optic microscopy; we have got the following results (fig. 4).

CONCLUSIONS

- A rapid and easy method for the identification of the two species of *Veronica* is



Control group - muscularly artery

Group II - elastolysis

Group III - muscularly artery

Group IV - elastolysis

Fig. 4. The artery wall for the four groups of the experiment

the TLC for flavonoids and phenyl-propanic compounds.

- We have done also a HPLC study which has permitted the detection of acteoside in *Veronica chamaedrys* and isoacteoside in *Veronica officinalis* .
- *Veronica officinalis* in the diet showed no significant effect on the levels of cholesterol and triglycerides in the serum of cholesterol free diet animals.
- *Veronica officinalis* had a lowering effect on triglycerides and cholesterol level in the serum of high cholesterol diet animals.

REFERENCES

1. *** *Flora RPR*. vol. VII. Bucureşti: Ed. Academiei RPR, 1960, 505-565.
2. Scarlat M, Şandor Vl, Tămaş M, Cuparencu B. Experimental anti-Ulcer activity of *Veronica officinalis* L. extracts. *J Ethnopharmacol* 1985; 13 (2): 157-163.
3. Wichtl M, Anton R. *Plantes thérapeutique*. Paris: Ed. TEC&DOC, 1999.
4. *** *Deutsche Arznei Codex*. E-010, 1997, 13.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

ACŢIUNEA ANTILEISHMANIAZICĂ A UNOR EXTRACTE OBŢINUTE DIN SPECIA *Nigella damascena (Ranunculaceae)*

Claudia-Crina Toma[1], Evelyne Ollivier[2], Florence Delmas[3], Caroline DiGiorgio[3], G. Balansard[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Farmacognozie
Universitatea de Medicină şi Farmacie Marseille
Facultatea de Farmacie
2 Disciplina de Farmacognozie - Homeopatie
3 Disciplina de Parazitologie

ANTILEISHMANIOSIC ACTIVITY OF SOME EXTRACTS ISOLATED FROM *Nigella damascena (Ranunculaceae)* (Abstract): *Nigella damascena* L. (*Ranunculaceae*) originates from Magreb's countries (Morocco, Algeria, Tunisia, Egypt) and from the Middle Orient (Syria). In these countries the seeds are venerated by all the Muslim people and thus they are quoted in the Koran for their therapeutic effects. **Materials and methods**: We evaluated the effects of different extracts isolated from *Nigellae damascenae semen* and *Nigellae damascenae herba* on three types of cells: THP1 cells (human monocytes which were used for evaluating the toxicity of the extracts) and two different forms of *Leishmania infatum*: promastigote cells and amastigote cells. **Results**: Dichlormethanic extracts isolated from *Nigellae damascenae semen* and *Nigellae damascenae herba* were active on *Leishmania* promastigotes. **Conclusions**: Dichlormethanic extracts could be an alternative to the therapy based on pentamidine and amfotericine B. **Key words**: *Nigella damascena* L., DICHLORMETHANIC EXTRACT, *Leishmania*

Nigella damascena L. (*Ranunculaceae*) este o specie erbacee originară din Siria (Orientul Mijlociu), precum şi din ţări ale Nordului Africii: Maroc, Tunisia şi Egipt; este cunoscută sub denumirea populară de chimen negru, chica voinicului sau dragoste în ceaţă (în traducere liberă) (1).

Nigella damascena L. este o plantă venerată de popoarele musulmane, caracterizată de însuşi profetul Mahomed drept „leac al tuturor bolilor, mai puţin al morţii". În medicina tradiţională această specie este utilizată în tratamentul astmului, bronşitelor, diabetului, durerilor de diferite etiologii, edemelor vasculare sau limfatice (4).

Seminţele de *Nigella damascena* conţin saponine, taninuri, ulei volatil şi alcaloizi (1,2,3,5,6).

Studiul de faţă îşi propune o evaluare a unei posibile activităţi antileishmaniozice a unor extracte (metanolic, diclorometanic, metanolic 50%) obţinute din părţile aeriene înflorite şi respectiv, din seminţele speciei *Nigella damascena* L. (*Ranunculaceae*), precum şi a toxicităţii acestora asupra monocitelor umane.

Paraziţii din genul *Leishmania* provoacă maladii denumite prin termenul generic de leishmanioze; insectele vectori ai paraziţilor din genul *Leishmania* sunt ţânţarii.

Ciclul evolutiv al parazitului *Leishmania infatum* cuprinde:

• *parazitul* protozoar din genul *Leishmania*, care există sub două forme: promastigot şi amastigot. Promastigotul trăieşte în intestinul insectei purtătoare şi pătrunde în gazda vertebrată prin muşcătura insectei vector-femela ţânţar. Cu ajutorul flagelului promastigotul se ataşează de macrofage. Odată fagocitat, în macrofage, promastigotul se transformă în amastigot. Ulterior macrofagele pun în libertate amastigoţii care vor infecta, la rândul lor, alte macrofage.

• *vectorul* - femela ţânţar.

• *gazda principală* - un mamifer: câinele şi canidele (Franţa, America), rozătoarele (Africa de Nord, Orientul Mijlociu, America), omul (Asia de Sud-Est). Omul poate fi gazdă principală sau accidentală (atunci când gazda principală este o rozătoare sau un canid).

Leishmanioza este răspândită în zonele în care trăieşte insecta vector (zone umede şi cu un climat cald, cum sunt zonele mediteraneene). Cu toate acestea, se pare că, în ultimii ani, leishmanioza canină s-a extins spre regiunile nordice ca urmare a deplasărilor frecvente ale animalelor contaminate (înapoierea din vacanţe, expoziţii canine). În Europa, leishmanioza este răspândită în Italia, Spania şi Portugalia. Leishmanioza apare, de asemenea, în regiunile tropicale şi subtropicale de pe glob.

Există 4 forme de leishmanioză la om, forme care prezintă o mare varietate de manifestări clinice, toate cu consecinţe foarte grave:

1 - leishmanioza viscerală - cea mai gravă formă de leishmanioză care poate fi fatală dacă nu este tratată (răspândită în Bangladesh, Brazilia, India, Nepal, Sudan);

2 - leishmanioza cutanată - cea mai comună infecţie (răspândită în Afganistan, Brazilia, Arabia Saudită, Peru şi Siria);

3 - leishmanioza cutaneo-mucoasă - afectează mucoasa oronazală şi faringiană;

4 - leishmanioza cutanată difuză - forma cea mai dificilă de tratat; produce leziuni asemănătoare leziunilor leproase.

Formele cele mai grave de leishmanioză sunt cea viscerală şi cutaneo-mucoasă pentru care tratamentele sunt, de cele mai multe ori, ineficiente (5,6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul vegetal, reprezentat de părţile aeriene înflorite şi seminţele speciei *Nigella damascena* L. (*Ranunculaceae*), a fost recoltat în localitatea Vladimirescu, judeţul Arad, România, în lunile iunie 2005 (părţile aeriene înflorite) şi respectiv, iulie 2005 (seminţe). Produsele vegetale au fost identificate de către şef lucr. dr. Claudia Toma, iar câte un eşantion este păstrat în cadrul Disciplinei de Farmacognozie - UMF Timişoara.

Obiectivul studiului a fost testarea activităţii antileishmaniazice a unor extracte obţinute din părţile aeriene înflorite şi din seminţele de *Nigella damascena* L. (*Ranunculaceae*). Extractele au fost obţinute şi caracterizate de către şef lucr. dr. Claudia Toma, iar câte un eşantion din fiecare extract este păstrat în cadrul Disciplinei de Farmacognozie - UMF Timişoara.

Extractele studiate au fost codificate după cum urmează:

- NIGDAM H F1 - extract metanolic din părţile aeriene;
- NIGDAM H F2 - extract metanol-apă (50-50 v/v) din părţile aeriene;
- NIGDAM H F3 - extract diclorometanic din părţile aeriene;
- NIGDAM SAPO F1 - extract saponinic din părţile aeriene;
- NIGDAM S F1 - extract metanolic din seminţe;
- NIGDAM S F2 - extract metanol-apă (50-50 v/v) din seminţe;
- NIGDAM S F3 - extract diclorometanic din seminţe.

Extractele au fost solubilizate în dimetilsulfoxid (DMSO). DMSO este un solvent neutru, steril şi netoxic faţă de celule şi de paraziţi. Din extracte au fost preparate diluţii variate de la 10 mg/ml la 1 mg/ml. Diluţiile au fost conservate la -80°C. Modul de lucru comportă două etape foarte importante:

- Studiul toxicităţii extractelor asupra monocitelor umane coroborat cu studiul activităţii asupra promastigoţilor şi
- Studiul activităţii extractelor asupra amastigoţilor

A. Studiul toxicităţii extractelor asupra monocitelor umane; studiul activităţii asupra promastigoţilor

Principalele etape de lucru sunt sistematizate în tab. I (5,6).

B. Studiul activităţii extractelor asupra formelor amastigote de *Leishmania infatum*

Principalele etape de lucru sunt sistematizate în tab. II (5, 6).

TABELUL I

Studiul toxicităţii extractelor asupra monocitelor umane; studiul activităţii extractelor asupra promastigoţilor

tulpini	- suspensie de promastigoţi de *Leishmania infatum*; - monocite umane (celulele THP1) în vârstă de o săptămână în diluţie de 1/5 în mediul de cultură
extracte de testat	diluţii în DMSO steril
mediul de cultură	mediu RPMI (500 ml) + 50 ml scr + 5 ml penicilină/streptomicină cu L-glutamină; conservare la -4°C
plăci de cultură (12 x 8 capsule)	- mediul de cultură; - suspensie de promastigoţi de *Leishmania infatum* + diluţii ale extractelor de testat; - monocite umane + diluţii ale extractelor de testat - 20 µl colorant Vital Almarblue
incubare	- monocite – 72 ore la etuvă la 37°C şi 5% CO_2; - promastigoţi – 72 ore la temperatura ambiantă
citirea rezultatelor	CI_{50} s-a determinat prin măsurarea densităţii optice a unei suspensii de celule la lungimi de undă date (570 nm şi 630 nm); densitatea optică este proporţională cu numărul de celule în suspensie ceea ce permite evaluarea CI_{50}
interpretare	CI_{50} corespunde concentraţiei care inhibă 50% din masa celulară în raport cu un martor care conţine doar DMSO

REZULTATE

Valorile obţinute pentru CI_{50} sunt redate în tab. III.

Pe formele amastigote, extractele testate s-au dovedit a fi inactive.

DISCUŢII

Nici unul din extractele testate nu s-a dovedit a fi citotoxic faţă de monocitele umane THP1; o eventuală toxicitate faţă de celulele THP1 face imposibilă utilizarea extractelor în următoarele testări ca urmare a toxicităţii intrinseci a acestora. În ceea ce priveşte activitatea antileishmaniozică, extractele diclormetanice NIGDAM H F3 (obţinut din părţile aeriene) şi NIGDAM S F3 (obţinut din seminţe) s-au dovedit active asupra promastigoţilor de *Leishmania infatum* (CI_{50} = 2,6 µg/ml şi respectiv, CI_{50} = 1,8 µg/ml). În general, se consideră că extractele vegetale sunt active dacă CI_{50} < 50 µg/ml, în timp ce substanţele pure sunt

TABELUL II

Studiul activităţii extractelor asupra amastigoţilor de *Leishmania infatum*

tulpini	- *Leishmania* - la sfârşitul fazei de creştere (zilele 3-7); - celule THP 1 în faza de creştere (zilele 3-4)
extracte de testat	diluţii în DMSO steril (soluţia mamă de 1 mg/ml, apoi diluţii succesive până la 1/10); conservare la -80°C
mediul de cultură	mediu RPMI (500 ml) + 50 ml ser + 5 ml penicilină/streptomicină cu L-glutamină; conservare la -4°C
obţinerea de macrofage aderente	- examinarea celulelor în microscopia optică şi numărătoarea celulelor Malassez; - diluarea celulelor pentru a obţine o concentraţie de 2 până la $5x10^{-5}$ celule/ml (diluţie 1/3); - tratare cu Phorbol Miristat Acetat (0,01 mg/ml) 16µl ptr. 10 ml de cultură celulară; - repartizarea celulelor în lame labtek (0,5 ml/cupulă); - incubare timp de 72 ore la 37 °C
infectarea macrofagelor aderente cu *Leishmania infatum*	- examinarea macrofagelor aderente cu microscopul optic; - aspirarea mediului de cultură cu conuri sterile; - examinarea şi numărarea promastigoţilor, potrivit cu concentraţia de $2x10^{-6}$ paraziţi/ml mediu de cultură; - aspirarea mediului în cupule şi adăugarea suspensiei de *Leishmania* în fiecare cupulă (0,5 ml); - incubare la 37 °C timp de 12 ore
prelevarea promastigoţilor	- aspirarea supernatantului din cupule; - spălare cu mediu RPMI; - spălare cu mediu RPMI+SVF; - examinarea lamelelor la microscop
incubare	72 ore la 37 °C
citirea rezultatelor	- eliminarea mediului prin răsturnare; - fixare cu etanol pur; - uscarea şi demontarea lamelor; - colorare Giemsa 10% timp de 5 min. - clătire cu apă; - citire la microscop cu obiectiv de 100: numărarea macrofagelor parazite din 300 de celule examinate
interpretare	CI_{50} este concentraţia care reduce la jumătate procentul de macrofage infectate din 300 celule examinate

TABELUL III

CI_{50} a extractelor asupra monocitelor umane (THP1) şi asupra promastigoţilor de *Leishmania infatum*

Extracte testate	CI_{50} µg/ml (asupra THP1)	CI_{50} µg/ml (asupra promastigoţilor de *Leishmania infatum*)
NIGDAM H F1	>250	83,4
NIGDAM H F2	>250	13,7
NIGDAM H F3	>250	2,6
NIGDAM H SAPO F1	>250	10,4
NIGDAM S F1	>250	28,3
NIGDAM S F2	>250	18,6
NIGDAM S F3	>250	1,8

considerate a fi active dacă au $CI_{50} < 2$ µg/ml.

CONCLUZII

Din părţile aeriene înflorite şi seminţele speciei *Nigella damascena* L. (*Ranunculaceae*) au fost obţinute două extrate diclormetanice care s-au dovedit active faţă de promastigoţii de *Leishmania infatum*.

În continuare, se vor studia efectele antileishmaniozice ale asocierilor celor două extracte cu pentamidina sau amfotericina B (utilizate în tratamentul leishmaniozei) pentru a pune în evidenţă o eventuală acţiune sinergică. Totodată, în urma asocierii, ar fi posibilă diminuarea dozele terapeutice de pentamidină şi amfotericină B - compuşi recunoscuţi ca având severe efecte secundare. De asemenea, se vor izola compuşii puri responsabili de această activitate şi va evalua acţiunea antileishmaniozică a plantei proaspete care constituie, de fapt, drogul utilizat în medicina tradiţională.

BIBLIOGRAFIE

1. Bellakhdar J. *La pharmacopée marocaine traditionnelle*. Paris : IBIS Press, 1997.
2. Bruneton J. *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes medicinales*. II-eme ed. Londra, Paris, New York : Tec-Doc, 1993.
3. Butură V. *Enciclopedie de etnobotanică românească*. Bucureşti : Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1979.
4. Ciulei I, Grigorescu E, Stănescu U. *Plante medicinale. Fitochimie şi fitoterapie*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1993.
5. Delmas F, Di Giorgio C, Elias R et al. Antileishmanial activity of three saponins isolated from Iwy, α-hederin, β-hederin and hederacolchiside A_1, as compared to their action on mammalian cells cultured in vitro. *Planta Med* 2000 ; 66 : 343-347.
6. Ridoux O, Di Giorgio C, Delmas F et al. In vitro antileishmanial activity of three saponins isolated from Ivy, α-hederin, β-hederin and hederacolchiside A_1, in association with pentamidine and amphotericin B. *Phytoterapy Res* 2001 ; 15 : 298-301.

NOUTĂŢI

AgNORs ŞI EGFR - EVALUARE CANTITATIVĂ ÎN AMELOBLASTOAME

Ameloblastoamele, tumori imprevizibile evolutiv, au fost investigate de către un grup de cercetători brazilieni prin prisma AgNORs şi a receptorilor pentru EGF, ca markeri de activitate proliferativă. Examenul microscopic a inclus evaluare calitativă în coloraţia standard, alături de evaluare semi-cantitativă în coloraţia argentică (pentru cuantificarea AgNORs) şi în coloraţia imunohistochimică (utilizând anticorpi monoclonali anti-EGFR). Rezultatele nu au indicat diferenţe semnificative statistic pentru AgNORs. În schimb, expresia EGFR în insulele epiteliale specific tumorale a fost neuniformă (predominant citoplasmatică, rar membranară) şi, ca localizare, variabilă - pozitivitatea EGFR la nivel membranar fiind observată în insulele tumorale de dimensiuni mici. În baza rezultatelor obţinute, autorii susţin faptul că ameloblastoamele au o modalitate de dezvoltare neregulată, iar insulele tumorale mici, asociate cu o activitate proliferativă înaltă, pot fi responsabile pentru procesul de infiltrare tumorală (Payeras MR, Santana Filho M, Lauxen IS, Barbachan JJ. Quantitative analysis of argyrophilic nucleolar organizer regions and epidermal growth factor receptor in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 2007 ; 36 (2) : 99-104).

Irina-Draga Căruntu

EFFECTS OF *Salvia officinalis* L. EXTRACT ON EXPERIMENTAL ACUTE INFLAMMATION

Ilioara Oniga[1], Alina Elena Pârvu[2], Anca Toiu[1], Daniela Benedec[1]
"I. Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
School of Pharmacy
1 Department of Pharmacognosy
2 Department of Pathophysiology

EFFECTS OF *Salvia officinalis* L. EXTRACT ON EXPERIMENTAL ACUTE INFLAMMATION (Abstract): The aim of this study was to investigate the effects of *Salvia officinalis* L. tincture on acute inflammation induced with oil of turpentine. **Materials and methods**: Oil of turpentine (i.m. 0.6 ml/100 g b.w.) was injected into male Wistar rats right hind paw. *Salviae folium* tincture and diclofenac as positive control (30 mg/100 g b.w.) were administrated i.p. The effects were evaluated by measuring total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage, a test of *in vitro* phagocytosis and evaluation of nitric oxide synthesis by measuring the metabolites: nitrites and nitrates. **Results**: *Salvia officinalis* tincture significantly reduced the total leukocyte and monocytes percentages and the activation of circulating phagocytes. NO synthesis had a slight decrease. *Salvia officinalis* tincture had a smaller inhibitory effect than diclofenac. **Conclusions**: *Salvia officinalis* tincture had anti-inflammatory effects by reducing marrow acute phase response and NO synthesis. **Key words**: *SALVIA OFFICINALIS*, INFLAMMATION, NITRIC OXIDE, PHAGOCYTOSIS

In the whole world there are more than 500 *Salvia species*, but in Romania about 13 species can be found: *S. aethiopis, S. austriaca, S. glutinosa, S. nemorosa, S. nutans, S. officinalis, S. pratensis, S. ringens, S. splendens, S. transsilvanica, S. sclarea, S. verticillata, S. villicaulis* (1).

Data from traditional and scientific phytotherapy show that the leaves of *Salvia* species have been used for their stomachic, antispasmodic, antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, astringent properties (2). Most of the processes in which the compounds from *Salvia* are active do involve an inflammatory response; that is why it may be presumed that *S. officinalis* extract can influence inflammation. Previous studies showed that *S. glutinosa* had anti-inflammatory properties (3). In this experiment the influence of a tincture (1 : 10 in ethanol 70°) of *S. officinalis* (sage) leaves (*Salviae folium*) was tested on an experimental model of acute inflammation (4).

MATERIALS AND METHODS

Animals (adult male Wistar rats) weighing 160 to 200 g, 8-12 weeks of age, supplied by the Animal Breeding Facility of the Cluj-Napoca University of Medicine and Pharmacy, were housed in temperature-controlled rooms, with 12 : 12 hours light : dark cycle; the animals received water and food *ad libitum*.

Experimental inflammation and animal treatments were conducted in accordance with the legislation governing experimentation on animals. There were three groups (10 animals per group): one positive control group with untreated inflammation (INFLAM), a group with inflammation treated with *S. folium* tincture (SALVIA) and a group treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug - diclofenac (DIC).

The experimental acute inflammation was induced by injecting oil of turpentine (0.6 ml/100 g b.w.) into the rat's right hind paw. *S. folium* tincture and diclofenac (30 mg/100 g b.w.) were suspended in 1 ml carboxymethylcelullose 0.5% with an ultrasound bath (ELMA T420) and were administrated i.p. Animals were killed by decapitation. 24 h after turpentine administration, blood samples were taken from the retro-orbital sinus on an EDTA solution (for the test of *in vitro* phagocytosis, total leukocyte count, differential leukocyte count expressed as a percentage) and without anticoagulant (for serum nitrite and nitrate measurement).

Test chemicals

Oil of turpentine (Carlo Erba Reagenti), EDTA (INC), Türk solution (Merck), May-Grûnwald-Giemsa (Merck), ethylenediamine dihydrochloride (Merck), sulphanilamide (Merck), vanadium chloride (VCl_3) (Merck), sodium nitrite (Merck), suspension of *E. coli* $4x10^3$ germs/ml in saline solution 0.9% produced in the Microbiology Laboratories of the Cluj-Napoca School of Medicine, tincture of *S. officinalis* leaves (1 : 10 in ethanol 70°) obtained by maceration according to Romanian Pharmacopoeia, diclofenac (Terapia).

Total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage

For total leukocyte count a blood sample dilution 1 : 10 in Türk solution was prepared in a Potain leukocyte-dropper. The count was performed with an optical microscope (OLYMPUS) using a Bürcker-Türk counting-chamber.

Differential leukocyte count expressed as a percentage was carried out on May-Grûnwald-Giemsa stained smears (3).

Test of *in vitro* phagocytosis

The test of *in vitro* phagocytosis was described by Ward HK and Enders JF (1933). Briefly, 20 ml suspension of *E. coli* was incubated for 20 min. at 37°C with 0.2 ml blood taken on EDTA, under slow rotation conditions. The samples were used for smears, stained May-Grûnwald-Giemsa on which we calculated: the phagocytosis index (PI) = number of phagocytes/100 leukocytes and phagocytes activity (PA) = number of germs phagocyted by 100 leukocytes (3).

Nitrite and nitrate determination

Serum was deproteinized before NO metabolite analysis. Nitrite/nitrate levels were measured using the Griess assay as previously described. Briefly, 100 µl of VCl_3 were added to 100 µl of sample, immediately followed by the addition of the Griess reagents (50 µl sulphanilamide + 50 µl ethylenediamine dihydrochloride). After keeping at room temperature for 30-45 min., absorbance was measured at 540 nm using a spectrophotometer (CECIL 3021) (5).

Statistical methods

All the data represent the mean of at least three independent experiments. The values are expressed as mean ± standard deviation. The statistical differences between groups were established using the ANOVA test. The 5% level of statistical significance was accepted in all experiments.

RESULTS

The results from the group treated with *S. officinalis* tincture were compared with the control group (INFLAM). Then the *S. officinalis* tincture treated group values were also compared with the diclofenac treated group (DIC) values for the assessment of the anti-inflammatory effect.

Total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as percentages

The effect of *S. officinalis* tincture on the bone marrow acute phase response was

assessed by the total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage. After the experiment period, the tested extract induced a significant decrease in the total leukocyte count ($p < 0.0001$) as compared with the control group (fig. 1).

Analysing the results from the differential leukocyte count expressed as a percentage in the *S. officinalis* treated group, we found that the total leukocyte count changes were induced by the monocytes percentage decrease ($p < 0.01$) (fig. 2).

Comparing with the diclofenac group, we found that *S. officinalis* tincture had a significantly smaller inhibitory effect on the bone marrow acute phase response ($p < 0.0001$), and the decrease of total leukocyte counts was induced mostly by the neutrophils in diclofenac group and by the monocytes in *S. officinalis* group (fig. 1, 2).

Test of *in vitro* phagocytosis

In this test PI expresses the rate of phagocyte cells activation from all circulating leukocytes and PA evaluates the level of phagocytes activity. Compared to the control group, *S. officinalis* tincture administration decreased PI and PA very significantly ($p < 0.0001$) (fig. 3, 4), but, compared to the diclofenac group, *S. officinalis* tincture effects on PI and PA were significantly smaller ($p < 0.0001$) (fig. 3, 4).

Serum nitrites and nitrates

Nitrite/nitrate levels in *Salvia* treated

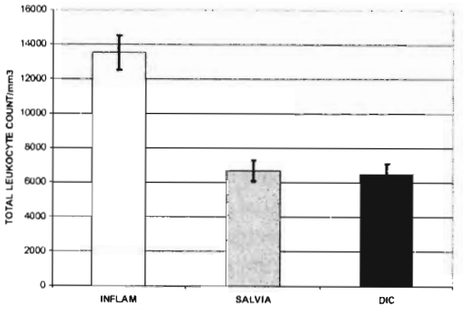


Fig. 1. Effect on total leukocyte count

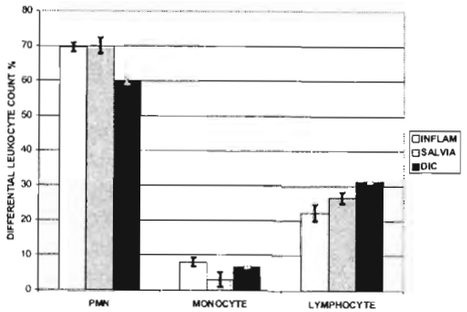


Fig. 2. Effect on differential leukocyte count

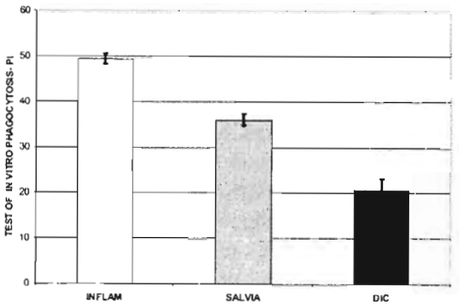


Fig. 3. Test of *in vitro* phagocytosis - PI

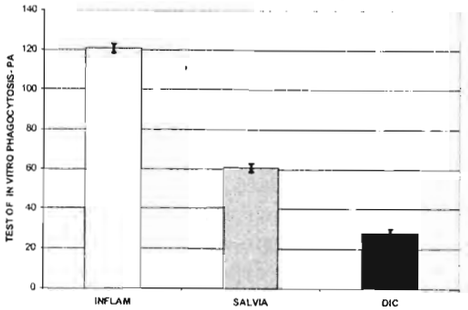


Fig. 4. Test of *in vitro* phagocytosis - PA

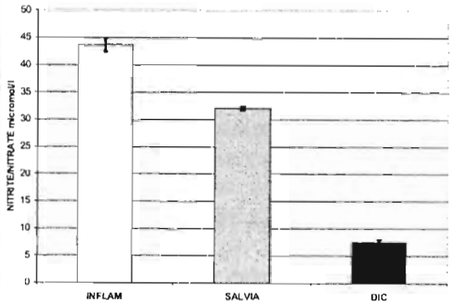


Fig. 5. Effect on serum nitrites and nitrates

group were slightly smaller than those in the control group ($p < 0.05$). Compared to the diclofenac (DIC) group, the effect of *S. officinalis* tincture on the nitrite/nitrate concentration was significantly smaller ($p < 0,0001$) (fig. 5).

DISCUSSION

The extracts of *Salvia species* contain substances with anti-inflammatory and antioxidant properties (6,7,8). The cytokines released by the macrophages at the site of injury do not act only locally, but also induce responses in the entire organism, activating the so-called systemic acute-phase response (SAPR). The acute-phase changes are non-specific and their purpose is to restore the homeostasis and to remove the cause of disturbance. The SAPR includes leukocytosis, initially due to an increased release of leukocytes from the storage pool and later it reflects increased production by the bone marrow. The most important mediators of inflammation determining the number of leukocytes during the acute phase are the chemotactic substances, acute phase cytokines with stimulating or growing properties on the bone marrow cells. The greatest amount of these substances is released after the activation of the tissue macrophages, in the second "wave", by the leukocytes that migrated in the inflamed tissue (9). So there can be explained the results after *S. officinalis* tincture administration in an experimental inflammation, which showed that the decrease of the monocytes percentage was associated with a decrease in the number of leukocytes. *S. officinalis* seems to reduce macrophages activation. This type of effect is also correlated with the decrease of the phagocytosis test parameters, because PI and PA depend of phagocytes activation.

Phagocytes generate nitric oxide (NO) from arginine after the activation of the inducible NO synthetase (iNOS). NO is an important effector molecule involved in immune regulation and defence. There is increasing evidence that it plays a crucial role in the pathogenesis of inflammation. PMN produce lower quantities of NO as compared to macrophages. The concentration of NOS metabolites, nitrites/nitrates and the side product citrulline rises with the increase of NO synthesis. Some studies reported that the increased production of NO and citrulline is initially associated with the rise of the phagocytes activity until an optimal level of NO is reached. Then NO and citrulline production is associated with a decrease of the phagocytes activity (10, 11,12). The results of our study showed that *Salvia* induced just a slight decreased of serum nitrite/nitrate. That is why the *Salvia's* inhibitory effect on NO synthesis is not the main anti-inflammatory mechanism that reduced the acute phase response of the bone marrow and the phagocytes activity.

The anti-inflammatory effect of *S. officinalis* tincture tested in the present study was smaller than the effect of diclofenac. This indicates that *S. officinalis* may be used just as an adjuvant in anti-inflammatory therapy.

CONCLUSIONS

The findings reported here suggest the following conclusions:

- *S. officinalis* tincture has an anti-inflammatory effect by decreasing the bone marrow acute phase response and the phagocytes activity.
- *S. officinalis* tincture has small inhibitory effect on NO synthesis.

Further studies have to demonstrate which of the chemical compounds from *S. officinalis* tincture are most important for the anti-inflammatory effects.

REFERENCES

1. Fisher E. *Dicţionarul plantelor medicinale*. Bucureşti: Ed. Gemma Press, 1999, 253-255.
2. Newall CA, Anderson L, Phillipson D. *Herbal Medicines. A Guide for Healthcare Professionals*. London: The Pharmaceutical Press, 1996, 231-232.
3. Pârvu AE, Pârvu M, Manea LP, Tămaş M, Leoca I. Efectul extractului fluid hidroalcolic de Salvia glutinosa asupra căii L-arginina-oxid nitric. *Clujul Medical* 2003; 2: 372-377.
4. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
5. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry* 2001; 5(1): 62-71.
6. Shi TY, Kim HM. Inhibition of immediate-type allergic reactions by the aqueous extract of *Salvia plebeia*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2002; 24 (2): 303-314.
7. Shi X, Xia Z, Fang J. Effects of *Salvia miltiorrhiza* compound injection on serum endothelin, prostaglandin I2/thromboxane A2 ratio alteration following myocardial ischemia reperfusion in patients undergoing intracardiac surgery. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2002; 20 (12): 896-898.
8. Wang HC, Zhang H, Zhou TI. Protective effect of hydrophilic *Salvia* monomer on liver ischemia/reperfusion injury induced by pro-inflammatory cytokines. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2002; 22 (3): 207-210.
9. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-1205.
10. Boyde Trc, Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime. *Analytical Biochemistry* 1980; 107: 424-431.
11. Evans Ch. Nitric oxide: What role does it play in inflammation and tissue destruction. *Agents and Actions Supp* 1995; 47: 107-116.
12. Pârvu AE, Dorofteiu M, Pleşca-Manea L, Puia M. Influenţa sistemului L-arginină-oxid nitric asupra procesului inflamator. *Sibiul Medical* 1998, 9 (1): 46-49.
13. Pârvu AE, Pârvu M, Pleşca-Manea L. Efectele inducerii sintezei de oxid nitric asupra organismului. *Clujul Medical* 2003; 3: 537-542.

NOUTĂŢI

EXPRIMAREA TRANZITORIE A FOXP3 LA CELULE T CD4 (+) NONREGULATORII

Foxp3 joacă un rol important în funcţionarea limfocitelor T(reg) CD4(+)CD25(+); înlacelaşi timp reprezintă un marker important pentru aceste celule. În ciuda asocierii puternice dintre expresia Foxp3 şi funcţia reglatoare în celulele T se ştie prea puţin în legătură cu dinamica expresiei Foxp3 endogen şi relaţia sa cu funcţia de supresor a celulelor T activate. Un colectiv de cercetători de la Universitatea din Leiden, Olanda, a făcut un studiu ale cărui rezultate arată că Foxp3 este exprimat într-un procentaj ridicat în celulele T activate după stimularea in vitro a celulelor T CD4(+)CD25(-). Expresia Foxp3 este puternic asociată cu responsivitatea scăzută a celulelor T activate dar fără a fi direct corelată cu capacitatea lor supresoare deoarece a fost demonstrată prezenţa sa şi la nivelul unor celule T nonsupresoare activate. Totuşi, în această ultimă populaţie expresia Foxp3 este tranzitorie în vreme ce expresia sa în celule T activate supresoare este stabilă, la fel ca şi în celulele T(reg) CD4(+)CD25(++) naturale. Aceste date indică faptul că exprimarea Foxp3 endogen la om nu este suficientă pentru inducerea activităţii la celulele T reglatoare sau pentru identificarea lor (Wang J, Ioan-Facsinay A, van der Voort EI, Huizinga TW, Toes RE. Transient expression of FOXP3 in human activated nonregulatory CD4(+) T cells. *Eur J Immunol.* 2007; 37 (1): 129-138).

Lelioara Tocan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

SEMNIFICAŢIA BIORITMURILOR ÎN EVALUAREA PERFORMANŢEI UMANE

Dana Baran[1], I. Apostol[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina de Histologie
2 Disciplina de Medicină Fizică şi Recuperare

SIGNIFICATION OF BIORHYTHMS FOR HUMAN PERFORMANCE ASSESSMENT (Abstract): The paper revisits the main features of physical performance from a chronomedical perspective. Classic and up-to-date evauluation tests (electromiogram, neuromuscular efficency, rating of perceived exertion, ERGOJUMP tests, torque) are mentioned together with their interpretation against the general biorhythmic behavioural background of the organism. Conclusions point out the importance of considering biorhythm influence upon different physiological variables or parameters in order to further improve overall human psycho-somatic condition and performance. **Key words**: HUMAN PERFORMANCE, BIORHYTHMS, RATING OF PERCEIVED EXERTION, NEUROMUSCULAR EFFICENCY, TORQUE

METODE DE EVALUARE A PERFORMANŢEI FIZICE UMANE

Performanţa fizică umană reprezintă eficienţa potenţialului biomotor exprimat prin aptitudinile motorii condiţionale (forţa, viteza, rezistenţa) şi coordinative (supleţea şi coordonarea senzoro-motorie), dublate de factorii psihologici. Caracteristicile de performanţă fizică se definesc atât pentru comportamentele psiho-fizice curente ale indivizilor obişnuiţi, cât şi pentru sportivi, ca entitate profesională aparte. În laboratoarele de testare a performanţei umane, probele includ: interpretarea traseelor electromiografice (EMG); stabilirea tensiunii maxime de contracţie; evaluarea timpului total al unei mişcări de extensie activă şi flexie pasivă; măsurarea vitezei contracţiei musculare, a puterii musculare şi capacităţii ergometrice; determinarea pragului aerob-anaerob şi anduranţei; stabilirea timpului de apariţie a manifestărilor dureroase şi a debitului circulator sangvin în teritoriul unui segment corporal; estimarea senzoro-motorie; evaluarea capacităţii de sprint repetat (1,2).

- Tensiunea maximă de contracţie (forţa) se stabileşte în condiţii izometrice, izotonice (concentrice, excentrice, izokinetice) şi pliometrice, cu ajutorul dinamometrelor specifice tipului de contracţie. Contracţia pliometrică se referă la ciclul întinderescurtare (stretch-shorten cycle), generator de forţă elastică explozivă; se estimează prin teste pliometrice, dintre care cele mai fiabile (testele ERGOJUMP) au fost propuse de Bosco (ERGO-POWER BOSCO SYSTEM) (3). Forţa contracţiei izokinetice (cu viteză constantă), precum şi forţa maximă de rotaţie sub un unghi constant (moment sau torque) se evaluează cu dinamometre tip Cybex, Kin/Com., Biodex etc.; ca măsură fizică, valoarea torque se obţine prin produsul dintre forţa şi lungimea braţului unei pârghii.

• Electromiografia (EMG) globală integrată face posibilă calcularea eficienţei neuro-musculare (EMN) prin raportarea activităţii bioelectrice (biopotenţiale integrate) la activitatea mecanică (forţa dinamometrică) sau coeficientul de pantă. Analiza datelor privind activitatea bioelectrică musculară poate recurge la un sistem software de tip BIOPAC, apt să măsoare rădăcina pătratică medie (RPM). În această situaţie, ENM rezultă din raportarea forţei de rotaţie (torque) la valorile RPM normale.

• Viteza contracţiei musculare se apreciază cu dinamometre speciale, dotate cu accelerometre care permit aflarea forţei (F), vitezei (V) şi puterii musculare (P=FxV), sau cu ajutorul platformelor de forţă (Kistler Instrument Corporation).

• Evaluarea puterii musculare şi a contracţiei maxime voluntare la o anumită viteză unghiulară utilizează ergometrele (cicloergometre, ergometre adaptate, covor rulant).

• Determinarea capacităţii energetice (metabolice) de tip anaerob alactacid/lactacid apelează la cicloergometru, dispozitiv ce înlesneşte testarea travaliului total realizat pe 10 secunde, 20 de secunde şi 60 de secunde (4). Testarea activităţii de tip aerob se bazează pe metoda spiroergometrică, de evidenţiere a consumului maxim de oxigen (VO_2 max.).

• Evaluarea pragului aerob-anaerob ca predictor al capacităţii de anduranţă se face prin metode invazive (nivelul lactacidemiei de 4mM lactat) şi neinvazive (spiroergometrice, electromiografice, RMN) (4,5).

• De dată mai recentă, s-a introdus analiza detaliată a perceperii subiective a intensităţii efortului şi/sau oboselii (rating of perceived exertion - RPE: rata de percepţie a exerciţiului fizic), exprimată pe scalele Borg (2,6,7).

• Estimarea circulaţiei sangvine într-un anumit teritoriu de interes se efectuează cu fluxmetre Doppler.

• La investigaţiile menţionate se adaugă testele senzoro-motorii (tab. I).

• Performanţa se poate studia în repaus şi în efort, pe termen scurt sau pe termen lung, în exerciţii prelungite.

Pentru caracterizarea bioritmului CD al tuturor parametrilor performanţei fizice umane, testele prezentate anterior se efectuează în diferite momente ale zilei, pe fondul unui program de somn-veghe activitate-repaus şi regim alimentar constant, în aceleaşi condiţii ambientale de temperatură, iluminare, umiditate, dar şi de stres emoţional.

TABELUL I

Acrofazele CD ale performanţelor psiho-fizice şi variabilelor fiziologice subiacente (8)

Variabile ale performanţei	Interval orar al performanţelor maxime
Vigilenţă	19.00
Vigoare	15.00
Cogniţie	18.00
Memorie pe termen scurt	11.00
Dexteritate manuală	16.00
Coordonare neuro-musculară	15.00
Timp minim de reacţie	16.00
Percepţia minimă a exerciţiului fizic	19.00
Pragul percepţiei durerii acute (maxim)	04.00
Pragul percepţiei durerii difuze (maxim)	11.00
Forţa de aprehensiune a mâinii	16.00
Forţa flexoare a cotului	18.00
Bună dispoziţie	13.00

TABELUL II

Acrofazele CD ale performanţelor fizice şi variabilelor fiziologice subiacente (8)

Performanţe atletice	Interval orar al performanţelor maxime
Înot	22.00
Alergare	19.00
Tragere cu arma	17.00
Vâslire	17.00
Variabile fiziologice în repaus	**Interval orar al valorilor maxime**
Cortisol plasmatic	07.00
Noradrenalină plasmatică	11.00
Adrenalină plasmatică	13.00
Frecvenţa cardiacă	18.00
Volum – bătaie cardiac	11.00
Flux sanguin la nivelul mâinii	21.30
Flux sanguin la nivelul piciorului	02.00
Frecvenţa respiratorie de vârf	13.30
Frecvenţă respiratorie	18.00
Debit ventilator (VE)	14.30
Consum de oxigen (VO_2)	17.00
Rată metabolică	21.00
Temperatură corporală	17.00
Transpiraţie	13.00
Producere de căldură	15.00
Exerciţii submaximale. Variabile fiziologice	**Interval orar al valorilor CD maxime**
Consum de oxigen (VO_2)	11.00
Frecvenţa cardiacă	17.00
Ventilaţia/minut (VE)	17.30
Timpul de refacere pentru frecvenţa cardiacă	22.00
Fluxul sanguin în antebraţ	21.00
Exerciţii maximale. Variabile fiziologice	**Interval orar al performanţelor CD maxime**
Capacitate de efort fizic	02.00
Anduranţa musculară	03.00
Performanţa ergometrică	07.00
Frecvenţa cardiacă	13.00
VE	15.00
VO_2	17.00

VARIAŢIILE CIRCADIENE ALE PERFORMANŢEI FIZICE UMANE

Utilzându-se determinările experimentale, pentru performanţele psiho-fizice s-au alcătuit cronograme care interpretează distribuţia lor temporală în raport cu cronogramele altor variabile fiziologice de care, în fapt, depind (tab. I, II, III).

INTERPRETAREA CRONOBIOLOGICĂ A DATELOR

Studiile anterioare au evidenţiat faptul că forţa maximă, puterea şi capacitatea anaerobă (9,10) alături de performanţele aerobe (11) depind de momentul zilei. Proprietăţile contractile musculare variază CD în exerciţiile maximale pe termen scurt (?1minut), dar nu s-a precizat, încă, dacă acest bioritm se păstrează în cazul exerciţiilor prelungite. Ritmul CD al forţei musculare voluntare a fost dovedit de majoritatea cercetătorilor ca înfăţişând o acrofază între 17.00-19.00, o batifază între 04.00-06.00 şi o amplitudine ce oscilează între 3%-21,2% în func-

TABELUL III

Acrofazele CD ale performanţelor psiho-fizice şi variabilelor fiziologice subiacente (8)

Performanţe atletice în fotbal	Interval orar al performanţelor CD maxime
Forţa de prindere	14.00
Nivel de activitate	17.00
Anxietate minimă	17.00
Frecvenţa cardiacă	18.00
Oboseala minimă	19.00
Performanţe atletice în înot	**Interval orar al performanţelor CD maxime**
Flexibilitatea trunchiului	13.30
Viteza de înot	22.00

ţie de populaţie, grup de muşchi studiaţi şi condiţii experimentale (1,12). Amplitudinea oscilaţiilor CD sunt cu atât mai pregnante cu cât masa musculară vizată este mai voluminoasă (13). Menţinerea unei forţe de înalt nivel, element esenţial în performanţa atletică, este limitată de fenomenul de oboseală. În cursul unei contracţii voluntare maxime susţinute, se produce, prin oboseală, o scădere a forţei de contracţie musculară. (14), proces explicat atât prin factori centrali, cât şi periferici. Traseele electromiografice (EMG) de suprafaţă, înregistrate neinvaziv, se folosesc pentru estimarea eficienţei neuromusculare (ENM), un indice al oboselii musculare. ENM se calculează ca un raport între valorile forţei şi cele ale parametrilor electromiografici corespunzători. Oboseala periferică se traduce prin diminuarea ENM, iar oboseala centrală se exprimă printr-o ENM constantă şi o forţă contractilă redusă. ENM a descrescut marcat la ora 18.00 faţă de 06.00. Parametrii EMG s-au modificat la oboseală, dar nu în dependenţă de ritmul CD. Într-un exerciţiu izokinetic maximal prelungit, oboseala musculară se răsfrânge asupra muşchiului cu o oboseală şi o capacitate contractilă sporite, predominant în orele serii şi nu dimineaţa. Ritmurile CD se observă în cursul exerciţiilor maximale de scurtă durată. În cazul exerciţiilor de lungă durată, sunt necesare investigaţii suplimentare (12).

Exerciţiul fizic presupune o creştere adaptativă a temperaturii corporale. Creşterea temperaturii centrale se corelează pozitiv cu nivelul performanţelor fizice, îndeosebi anaerobice. O încălzire moderată a mediului exterior, paralel ridicării temperaturii corporale, pare să favorizeze, de pildă, performanţele la sărituri (12,16). Aşa cum s-a precizat, există o concordanţă a acrofazei CD a temperaturii corporale cu acrofaza performanţelor fizice, ambele survenind în jurul orei 17.30. Explicaţia pusă în discuţie pentru se referă tocmai la faptul că, dimineaţa, organismul îndepărtează mai greu excesul de căldură, fiind în etapa de creştere a temperaturii corporale, în timp ce, după-amiaza, o pierde mai uşor şi se adaptează mai bine la efortul fizic (17). Prima fază a oboselii se pune pe seama reacţiilor anaerobe pentru care o sursă de energie o reprezintă metabolismul glicolitic şi macromoleculele macroergice fosfat. Performanţa anaerobă atinge acrofaza la ora 18.00. Forţa musculară, măsurată prin dinamometrie izokinetică, a revelat o dependenţă de momentul zilei, înscriind acrofaze vesperale (10,12).

Efortul intens nu alungeşte perioada (ô) în experimentele cu multiple impulsuri de activare. Un aspect complementar care trebuie luat în consideraţie este cel al refacerii neuro-musculare şi psihologice post-efort. Din perspectivă cronobiologică, după Azemar (18), interpretarea acesteia ţine seama de variaţiile conştienţei între starea vigilă şi somn, de oscilaţiile resurselor energetice legate de alternanţa activitate-repaus, de sincronizatorii ambientali (alternanţa zi-

noapte), dar şi de factorii aleatori ce se pot manifesta în mediul din jur (zgomot, linişte, spaţiu, temperatură etc.). Experimentele întreprinse de Racinais et al. (19) au demonstrat adaptarea diferenţiată a performanţelor fizice la temperaturi moderat crescute ale mediului, în raport cu momentul zilei.

În plus, afectarea variaţiilor CD ale performanţelor motorii, la bolnavii cu tulburări afective bipolare, a condus la ipoteza că identificarea unor alterări ale acestui comportament bioritmic ar putea avea valoare diagnostică şi prognostică (20).

Dacă în anumite circumstanţe s-au evidenţiat comportamente bioritmice în desfăşurarea performanţelor psiho-fizice umane, unii cercetători contestă modularea comportamentelor bioritmice prin activitatea fizică (21). Totuşi, această realitate este atestată de alte experimente, care iau în consideraţie posibilitatea unor semnale neluminoase (nonfotice) de antrenare a ceasului biologic. La şoarece, şobolan şi hamster sirian auriu s-a dovedit, astfel, o sincronizare a ritmurilor CD prin exerciţii fizice limitate, în timp ce disponibilitatea hranei a exercitat un efect sincronizator mult mai slab asupra ritmurilor locomotorii. Episoade izolate sau repetate de exerciţii programate au modificat profilul circadian, la om. În general, o activitate sporită se asociază unei stimulări nonfotice mai intense şi unei vigilenţe individuale crescute care se răsfrânge asupra funcţionalităţii NSC. Studierea acestui subiect a reliefat că manipularea comportamentală prin stimuli neluminoşi poate determina alterarea oscilatorului circadian antrenat (sincronizat) de lumină. Faptul probează convergenţa semnalelor luminoase şi neluminoae la nivelul NSC, a căror acrofază CD se situează, oricum, în cursul zilei subiective (22).

Cum se explică, însă, aceste oscilaţii ale adaptării la efort prin prisma ritmurilor biologice? Care este legătura cu ceasul central al nucleilor suprachiasmatici?

Hipotalamusul, integrator al funcţiilor vegetative şi bioritmurilor circadiene

Creier al vieţii vegetative, posedând termoreceptori, osmoreceptori, glucoreceptori, liporeceptori, hipotalamusul guvernează desfăşurarea optimă a funcţiilor vitale şi endocrino-metabolice. Este un modulator al funcţiilor trunchiului cerebral. Reglează secreţia endocrină hipofizară, somnul şi veghea, temperatura corporală, foamea, saţietatea (ponderostat), glicemia (glucostat), lipidemia (lipostat), salivaţia, activitatea gastro-intestinală, setea, diureza, micţiunea, sexualitatea, agresivitatea, reacţiile de frică sau fugă, ritmurile biologice (23,24).

Informaţiile sosite aici prin aferenţe reticulo-spinale, talamice, rinencefalice, corticale, permit integrarea somato-vegetativă, dar, deopotrivă, neuro-umorală a comportamentelor vegetative, îndeplinită graţie formaţiei reticulate ascendente, hipotalamusului însuşi şi complexului hipotalamo-hipofizar. Răspunsurile, dublate de un control cortical, sunt motorii şi psihoafective. De subliniat că, pe cale neuro-endocrină şi vegetativă, NSC adaptează concentraţia de cortizol şi catecolamine plasmatice la cerinţe, iar, prin intermediul nucleului paraventricular, controlează activitatea sistemului nervos vegetativ şi concentraţia de MT, factori răspunzători de reacţia de stres observată inclusiv în cadrul prformanţelor fizice. Alături de MT, cortizolul reprezintă un sincronizator umoral endogen relativ stabil, cu acrofază matinală în jurul orei 07.00. Hormon al stresului, al activităţii, marker al intervalului de zi, cu valenţe antiinflamatorii, evoluează în opoziţie de fază şi de efect cu MT (1).

Determinări periferice ale bioritmurilor performanţei umane

Ritmurile CD ale parametrilor caracteristici performanţei umane motorii depind nu doar de controlul central, ci şi de factori loco-regionali, precum metabolismul muscular aerob ori anaerob, variaţiile de pH şi

oxigen, oscilaţiile fluxului sangvin şi temperaturii, dimensiunea masei musculare, care pot manifesta, la rândul lor, evoluţii bioritmice.

BIORITMURI ALE COMPORTAMENTELOR FIZIOLOGICE SUBIACENTE

În aprecierea performanţelor psiho-fizice şi, îndeosebi atletice, precum şi a abilităţilor motorii, se iau în calcul ritmuri CD pentru: timpul de reacţie sensoro-motorie simplă; coordonarea psiho-motorie mână-ochi; pragul percepţiei dureroase; procesarea informaţiei cognitive; forţa neuromusculară; flexibilitatea, forţa musculară, starea sufletească; vigilenţa; frecvenţa cardiacă; temperatura corporală; consumul de oxigen în repaus şi în efort; capacitatea aerobică (volumul maxim de oxigen - VO_2 max). Se acordă atenţie, de asemenea, ratei de percepere a exerciţiului (RPE - rating of perceived exertion). Acest parametru se corelează cu efortul autoritmat (self-paced work), strategie individuală prin care subiectul reuşeşte îmbunătăţirea coordonării şi diminuarea oboselii neuromusculare. RPE atinge niveluri mai înalte în situaţia unor exerciţii efectuate dimineaţa devreme (02.00-04.00) decât seara (20.00-22.00) (25). În plus, s-a notat o disociere cu oscilaţii CD între RPE şi frecvenţa cardiacă. Când, însă, raportarea RPE s-a făcut la VO_2 maxim şi nu la frecvenţa cardiacă, s-a găsit o variaţie CD a RPE ale cărei intensităţi au corespuns valorilor-prag de acid lactic (lactat) şi exerciţiilor fizice maximale. Exerciţiile de mică intensitate efectuate repetat în decursul unei zile, pot duce la o creştere a RPE în primele ore ale după-amiezii (25,26). Manifestarea ritmurilor CD poate fi influenţată de gradul efortului, sarcina de îndeplinit, stresul psihologic şi motivaţia avută, dar, totodată, de personalitate şi cronotip, factori care amplifică sau atenuează participarea afectivă la sarcina de îndeplinit. Din acest punct de vedere, interesează cronostructura organismului de tip matinal sau vesperal, interacţiunile sociale, lumina, temperatura mediului, somnul, scăderea performanţelor postprandial, altitudinea, compoziţia, cantitatea şi numărul meselor, vârsta şi genul, alterarea orarului de somn-veghe şi, eventual, existenţa unui decalaj de fus orar (jet lag). A ţine cont de comportamentele diferitelor aparate şi sisteme înseamnă a permite selectarea unor „ferestre" CD pentru a se obţine o performanţă psiho-fizică maximă. Faţă de un exerciţiu recuperator sau un antrenament al unui sportiv efectuate într-un interval indiferent, prin selectarea unui interval cronobiologic semnificativ se poate ajunge la o creştere de până la 10% a calităţii rezultatelor. O reducere cu 10% a performanţelor se notează, în schimb, după deprivare de somn (somn ?3ore), situaţie similară unei ingestii de 500mg hexobarbital (27).

Între cronotipul matinal („ciocârlie") şi cronotipul vesperal („bufniţă") se descrie o diferenţă a acrofazelor de aproximativ 65 minute. (28) Secreţia de adrenalină este mult mai abundentă dimineaţa, la cronotipurile matinale, decât la cele vesperale, al căror nivel maxim, de asemenea matinal, rămâne întotdeauna inferior. Dispoziţia sufletească şi intensitatea mobilizării diferă prin câteva ore la cele două cronotipuri şi, totuşi, după unii cercetători, investigaţiile specifice nu au decelat deosebiri esenţiale între răspunsurile CD la probele psiho-fizice (27). În conducerea unor antrenamente psiho-fizice ori proceduri recuperatorii, trebuie avut în vedere şi programul de activitate-repaus şi somn-veghe al subiectului. Acesta poate fi modificat prin munca în ture, care, dacă se prelungeşte în timp, poate determina adaptări ale bioritmului, care ilustrează, în fapt, fenomene de mascare a ritmului cronogenetic, înnăscut. (8) Catecolaminele, bunăoară, au un răspuns rapid şi intens la atarea de veghe, la stresul psihologic şi fizic (3), pe când nivelul cortisolului plasmatic creşte mai lent, fără a se amplifica prea mult. Pentru decriptarea ritmurilor endogene, cronobiologia face apel la modele matematice de regresie, care nu aduc, însă, întotdeauna, clarificările aşteptate şi nici siguranţa datelor (1).

CONCLUZII

Evaluarea performanţelor psiho-fizice recurge la o serie de teste consacrate. Oscilaţiile lor se corelează cu diverse variabile şi parametri fiziologici. Aceste variaţii pot exprima bioritmuri înnăscute, sau doar fenomene adaptative, care maschează ritmurile genetic determinate. De aceea, afirmarea sau infirmarea unui comportament bioritmic trebuie să se bazeze pe o prelucrare statistică ritmometrică adecvată.

Întrucât controlul cortical al funcţiilor vegetative, ca şi al bioritmurilor, are o pondere însemnată, - hotărâtoare, cel mai adesea - la specia umană, determinările genetice şi actele reflexe nu au ultimul cuvânt, iar terapia psihosomatică se poate dovedi benefică, permiţând optimizarea performanţelor umane.

Pe de o parte, ameliorarea acestor performanţe devine posibilă tocmai prin cunoaşterea cronotipului individual şi valorificarea intervalelor temporale de maximă eficienţă (acrofazele), combinate cu evitarea sau contracararea compensatorie a intervalelor de minim randament (batifazele).

Pe de altă parte, caracteristicile profilului circadian al activităţii motorii ar putea servi drept criteriu de diagnostic şi prognostic al unor afecţiuni asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Touitou Y, Haus E. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin: Springer Verlag, 1992.
2. Racinais S, Connes Ph, Bishop D, Blone S, Hue O. Morning versus evening power output and repeated sprint ability. *Chronobiol Int* 2005; 6: 1029-1039.
3. Bosco C, Luhtanen P, Komi PU. A simple method for measurement of mechanical power in jumping. *Europ J Appl Physiol* 1983, 50: 273-282.
4. Apostol I. Finding the anaerobic threshold through global electromyography, *Proc. VII-th Balkan Congress of Sports Medicine*, Athens, 1987, 12-13.
5. Apostol I. *Fiziologie clinică şi performanţă umană*. Iaşi: Ed. U.M.F. "Gr.T. Popa", 2003.
6. Borg GHV. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med* 1970, 2: 92-98.
7. Stede JC. Rating of perceived exertion as markers of blood lactate concentration during rowing. *Med Sci Sports Exerc* 1994, 28: 797-803.
8. Winget CM, Soliman MRI, Holley DC, Meylor JS. Chronobiology of physical performance and sports medicine. In: Touitou Y, Haus E editors. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin: Springer Verlag, 1992, 230-242.
9. Hill DW, Smith JC. Circadian rhythm in anaerobic power and capacity. *Can J Sports Sci* 1991, 16; 1: 30-32.
10. Souissi N, Gauthier A, Sesboüe B, Larue J, Davenne D. Effects of regular training at the same time of day on diurnal fluctuations in muscular performance. *J Sports Sci* 2002, 20: 929-937.
11. Atkinson G, Todd C, Reilly T, Waterhouse JM. Diurnal variation in cycling performance; influence of warm-up. *J Sports Sci* 2005, 23: 321-329.
12. Nicolas A, Gauthier A, Bessot N, Moussay S, Davenne D. Time of day effects on myoelectric and mechanical properties of muscle during maximal and prolonged isokinetic exercise. *Chronobil Int* 2005; 6: 997-1011.

13. Callard D, Davenne D, Gauthier A, Lagarde D, Van Hoecke J. Circadian rhythms in human muscular efficiency: continuous physical exercise versus continuous rest. *Chronobiol Int* 2000, 17; 2: 693-704.
14. Perry-Rana SR, Housh TJ, Johnson GO, Bull AJ, Berning JM, Cramer JT. MMG and EMG responses during fatiguing isokinetic muscle contractions at different velocities. *Muscle Nerve* 2002, 26: 367-373.
15. Bernard T, Giacomoni M, Gavarry O, Seymat M, Falgairette G. Time-of-day effects on maximal anaerobic leg exercise. *Eur J Appl Physiol* 1998; 77: 133-138.
16. Hue O, Coman F, Blonc S, Hertogh C. Effect of tropical climate on performance during repeated jump-and-reach tests. *J Sports Med Phys Fitness* 2003; 4: 75-80.
17. Aldemir H, Atkinson G, Cable T et al. A comparison of the immediate effects of moderate exercise in the early morning and late afternoon on core temperature and cutaneous thermoregulatory mechanisms. *Chronobiol Int* 2000; 2: 197-207.
18. Azemar G. Cronobiologia şi performanţa umană. In: Ministerul Tineretului şi Sportului editor. *Recuperarea în sport: abordarea tehnicilor şi mijloacelor de refacere*, Bucureşti: 2000, 117-138.
19. Racinais S, Hue O, Blone S. Time-of-day effects on anaerobic muscular power in a moderately warm environment. *Chronobiol Int* 2004; 3: 485-496.
20. Dancsházy Z, Dér A, Groma GI et al. Phase synchronization of daily motor activities can reveal differential circadian patterns. *Chronobiol Int* 2004; 2: 309-314.
21. Beersma DGM, Hiddinga AE. No impact of physical activity on the period of the circadian pacemaker in humans. *Chronobiol Int* 1998; 1: 49-58.
22. Hastings HM, Duffield GE, Smith EJD, Maywood SE, Ebling FJP. Entrainment of the circadian system of mammals by nonphotic cues. *Chronobiol Int* 1998; 5: 425-446.
23. Guyton AC. *Textbook of Physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Comp, 1986.
24. Haulică I. *Fiziologie umană*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1996.
25. Drust B, Waterhouse J, Atkinson G, Edwards B, Reilly T. Circadian rhythms in sports performance - an update. *Chronobiol Int* 2005, 1: 21-44.
26. Reilly T, Atkinson G, Waterhouse J. *Biological Rhythms and Exercise*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
27. Klein KE, Bruner H, Wegmann HM, Bouszat P. Die Veränderung der psychomotorischen Leistungsbereitschaft als folge pharmakoynamischer Einwirkung verschiedener Substanzen mit potentiell sedierenden Effekt. *Arznemittelforschung* 1967, 17: 1048-1051.
28. Hill DW, Cureton KJ, Collins MA, Grisham SC. Diurnal variations in response to exercise of „morning types" and „evening types". *J Sports Med Phys Fitness* 1988, 28: 213-219.

NOUTĂŢI

ACILFLOROGLUCINOLI CU ACŢIUNE ANTISTAFLOCOCICĂ DIN *Hypericum beanii*

Din extractul diclormetanic al părţilor aeriene de *Hypericum beanii* (*Guttiferae*) s-a izolat un amestec de doi acilfloroglucinoli: 1,5-dihidroxi-2-(2'-metilpropionil)-3-metoxi-6-metilbenzen şi 1,5-dihidroxi-2-(2'-metilbutanoil)-3-metoxi-6-metilbenzen (raport 5 : 2). Din acelaşi extract diclormetanic s-au mai izolat 1,7-dihidroxixantona, stigmasterolul, catehina şi acidul şikimic. Amestecul celor doi acilfloroglucinoli şi 1,7-dihidroxixantona au inhibat dezvoltarea unor colonii rezistente de *Staphylococcus aureus*; concentraţiile minime inhibitorii au variat între 16-32 μg/ml pentru amestecul acilfloroglucinolilor şi 128-256 μg/ml pentru 1,7-dihidroxixantonă (Ka Po Shiu W, Gibbons S. Anti-staphylococcal acylphloroglucinols from *Hypericum beanii*. *Phytochemistry* 2006; 67 (23): 2568-2572).

Anca Miron

BIOFEEDBACK-UL ÎN ANTRENAMENTUL VOCAL AL TINERILOR CÂNTĂREŢI

Paula Ciochină[1], Al. D. Ciochină[2], Ada Burlui[3], D. Zaharia[4]
Universitatea de Arte "G. Enescu" Iaşi
Facultatea de Compoziţie, Muzicologie, Pedagogie Muzicală şi Teatru
1 Disciplina de Cunoştinţe Muzicale - Canto
Facultatea de Interpretare muzicală
3 Disciplina de canto
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Disciplina de Monitorizări Fiziologice
4 Disciplina de Bioinstrumentaţie şi Tehnici Exploratorii

BIOFEEDBACK IN YOUNG SINGER VOCAL TRAINING (Abstract): Biofeedback therapy is a learning process that is based on „operant conditioning" techniques. **Aim**: To estimate the significance of biofeedback to an accurate and faster control of singing voice emission. **Results**: Significantly,it was discovered that professional singers active in performing of both classical and music theatre repertoire with regard to the visual-kinesthetic effect of melodic contour in musical notation as it affect vocal timbre. The results of the study also indicate that the development of new technology for youth singer vocal trainning, may be useful to these singers. **Key words**: BIOFEEDBACK, VOCAL TRAINING, YOUNG SINGER

Pornind de la fiziologia respiraţiei şi fonaţiei, tehnicile folosite pentru perfecţionarea vocii vorbite şi cântate, cuprind studii şi exerciţii zilnice, care necesită un antrenament dificil, ce va face din artistul liric sau dramatic, mai întâi un tehnician, apoi un specialist şi abia ulterior un artist, actul artistic născându-se numai după educarea şi perfecţionarea vocii, printr-un ansamblu de metode şi mijloace numite tehnică vocală.

- Exerciţii de gimnastică respiratorie (pentru dezvoltarea perimetrelor cuştii toracice şi conştientizarea mişcărilor diafragmului);
- Exerciţii pentru vizualizarea respiraţiei;
- Exerciţii pentru conştientizarea mişcărilor laringelui;
- Exerciţii pentru construcţia vocalelor şi consoanelor în dicţie şi cânt;
- Exerciţii pentru dinamica muzicală (*piano, pianissimo, forte*);
- Exerciţii privind execuţia artistică (*amabile, briliante, dolce, delicato, parlando*).

Aceste tipuri de exerciţii operează prin tehnici de învăţare prin fixare, bazate pe o condiţionare operantă (feedback).

Biofeedback-ul este un ansamblu de procedee terapeutice, care utilizează o aparatură electronică sau electromecanică pentru a măsura, trata şi reprezenta, sub formă analogică sau numerică, o serie de informaţii despre diverse activităţi neuroreflexe, prin intermediul unor semnale sonore sau optice. Reprezentarea sub formă analogică şi/sau numerică constă din folosirea unui

semnal integrat, pentru a exprima o informaţie uşor de înţeles de către utilizator (o curbă funcţională, un grafic, o reprezentare schematică sau simbolică), pentru a compara rezultalele momentane cu o curbă (grafic) ideală, sau cu valori (curbe, grafice) anterioare, facilitându-se astfel învăţarea prin fixare (condiţionarea reflexelor).

Feedback-ul (controlul) auditiv este singurul mijloc de control, absolut suficient, al fonaţiei în timpul vorbirii curente, asigurând controlul variaţiilor de înălţime ale sunetelor emise, care alcătuiesc intonaţia unei fraze.

În timpul cântului însă, nu se poate asigura, de unul singur, un control fiabil asupra emisiei sonore, care suferă modificări importante, în funcţie de caracteristicile acustice ale sălii în care se produce; unda sonoră emisă în timpul cântului, este percepută auditiv, pe de o parte pe cale aeriană (timpanică), cu modificări ale armonicilor înalte datorate acusticii sălii, iar pe de altă parte, prin conducţie (transmisie) osoasă, ce amplifică armonicele grave, timbrul rezultantei acustice percepute de cântăreţ, fiind diferit de sunetul emis iniţial (1,2).

Dacă percepţia propriei voci nu este suficientă pentru o analiză obiectivă, tânărul cântăreţ are la dispoziţie un alt mijloc, deosebit de eficient, pentru controlul sunetelor emise: feedback-ul proprioceptiv (kinestezic), ce se bazează pe sensibilitatea internă palestezică (vibratorie). În timpul cântului, aşa cum am arătat, vibraţia corzilor vocale imprimă cartilajelor laringiene contracţii periodice, care se transmit, prin muşchii coborâtori ai laringelui, schetelului cuştii toracice, iar prin muşchii ridicători ai laringelui, către oasele craniului. Aceste contracţii sunt percepute de cântăreţ sub forma unor vibraţii, numite de foniatri sensibilitate internă fonatorie, iar de profesorii de canto, impropriu, „rezonanţă". Diferenţele care se observă la cântăreţi, în ceea ce priveşte întinderea acestei zone de sensibilitate internă fonatorie, cât şi îm localizarea fiecărei note, sunt datorate tehnicii vocale utilizate, cele cu laringe coborât favorizând „rezonanţa" în vocea de piept sau registrul de piept, iar cele cu laringe ridicat (înalt), favorizând „rezonanţa" în vocea de cap sau registrul de cap (3,4).

Rolul profesorului de canto este acela, foarte delicat şi în acelaşi timp foarte dificil, de a-şi ghida elevul şi da a-l învăţa să asocieze fiecare imagine auditivă cu o anumită zonă de sensibilitate internă fonatorie, în vederea condiţionării unor reflexe, până la dobândirea acelei memorii palestezice, indispensabile pentru controlul emisiei sunetului şi plasarea vocii. Oricât de strălucit pedagog ar fi, acesta nu dispune de nici un reper ştiinţific obiectiv pentru a se face înţeles, neavând la îndemână decât un limbaj metaforic şi propriul auz, pentru a-i transmite elevului experienţa sa senzorială (4,5,6).

Deoarece evaluarea particularităţilor vocale şi cuantificarea performanţelor vocale se face încă, în majoritatea Facultăţilor de Muzică, prin metode empirice, ne-am propus extrapolarea metodelor de biofeedback (larg utilizate în medicina modernă), penteu o evaluare obiectivă, pe baze ştiinţifice, a performanţelor artistice şi tehnice ale studenţilor, inclusiv alcătuirea unei baze de

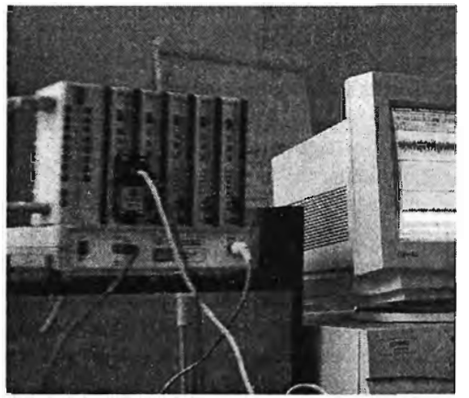


Fig. 1. Sistemul Biopac MP 100

Fig. 2. Studentă în timpul înregistrării unei vocalize, cu măsurarea parametrilor fiziologici şi acustici

date pentru uz didactic, în colaborare cu colegi de la Facultatea de Bioinginerie medicală, a UMF „Gr.T. Popa" din Iaşi.

Utilizând sistemul Biopac MP 100 (fig. 1), am înregistrat electromiograma muşchilor laringieni, pneumograma (mişcările respiratorii) şi emisia vocală (cu ajutorul unui microfon Philips cu amplificator audio şi intrare directă în interfaţa UIM a calculatorului), în timpul unor exerciţii de tehnică vocală efectuate de studenţii de la secţia Teatru a Universităţii de Arte „G. Enescu" din Iaşi (fig. 2).

Afişarea pe ecranul unui monitor a elec-

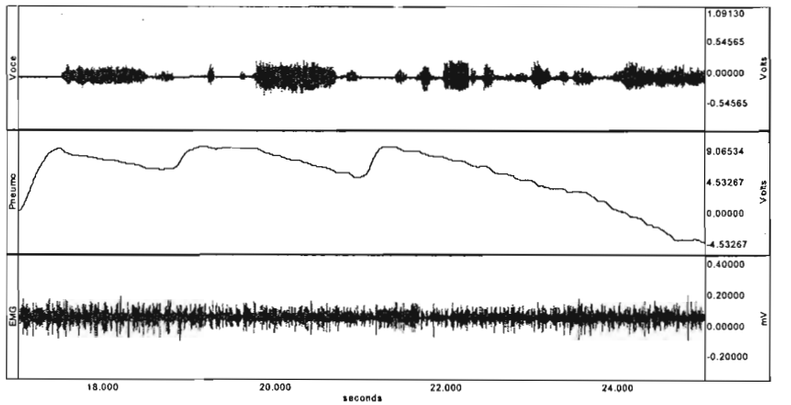


Fig. 3. Înregistrarea electromiogramei laringiene (jos), a pneumogramei (mijloc) şi a emisiei vocale (sus)

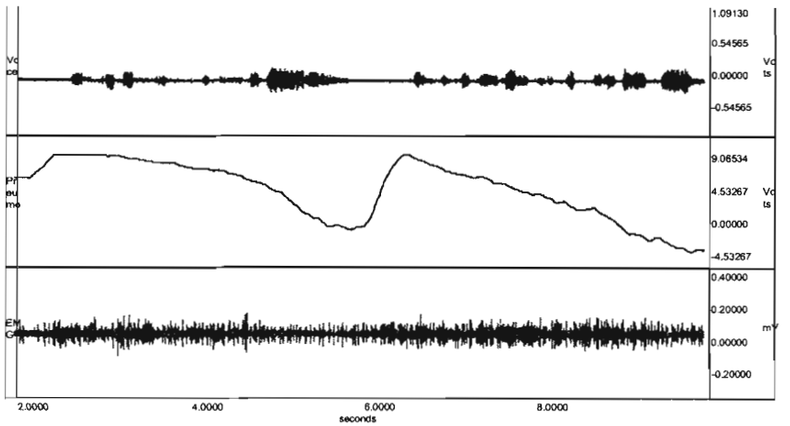


Fig. 4. Identificarea zonelor de „rezonanţă" în registrul „de cap"

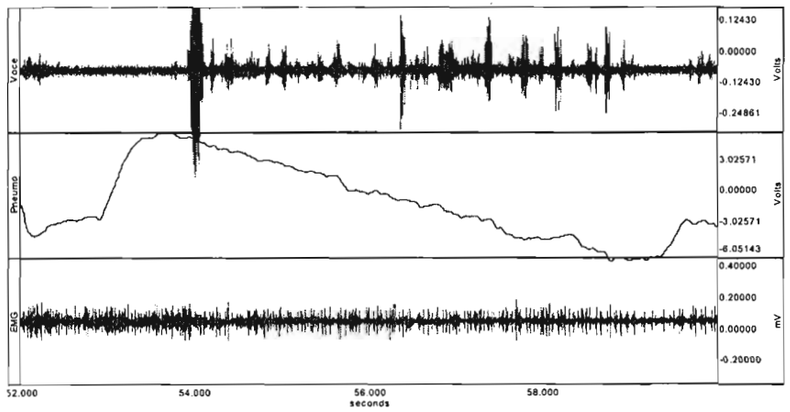


Fig. 5. Identificarea zonelor de „rezonanţă" în registrul de „piept"

tromiogramei laringiene, pneumogramei şi a emisiei vocale (fig. 3) permite realizarea unui feedback vizual şi auditiv.

Au fost utilizate tehnicile de feedback pentru controlul mişcărilor în antrenamentul vocal, pentru identificarea zonelor de sensibilitate internă fonatorie, pentru conştientizarea zonelor de „rezonanţă" în „vocea de cap" (fig. 4) şi în „vocea de piept" (fig. 5), pentru atacul sunetului, direct pe vocală sau pe silabă, şi pentru emisia vocală: justeţea intonaţiei, conducerea supleţea şi amploarea vocală.

S-au putut depista şi corecta o serie de deficienţe: emisie vocală greoaie (uneori sub ton), voce care nu este purtată către punctul ei de spijin, susţinere vocală cu preţul unui efort maximal etc.

Aplicarea tehnicilor de biofeedback şi analiza vocală computerizată, permit evaluarea obiectivă a performanţelor vocale, o mult mai rapidă şi mai exactă însuşire a elementelor de tehnică vocală şi respiraţie artistică, cât şi crearea unei baze de date pentru evaluarea finală a studenţilor (examen).

BIBLIOGRAFIE

1. Ciochină AlD, Ciochină P, Cobzeanu MD, Burlui A, Zaharia D. Importanţa feedback-ului auditiv şi al celui kinestezic în antrenamentul vocal al tinerilor artişti lirici. *Rev Med Chir* 2004; 108 (4): 913-919.
2. Orlikoff RF, Baken RJ. *Clinical Speech and Voice Measurement*. San Diego: Singular Publishing, 1993.
3. Scotto DiCarlo N. Les sensibilité interne phonatoires. *Traveaux de l'Institut de Phonétique de l'Aix* 1988; 12: 71-85.
4. Sataloff RT. *Vocal Health and Pedagogy*. San Diego: Singular Publishing, 1998.
5. Titze IR. *Priciples of Voice Production*. 2nd printing. Iowa City: National Center for Voice and Speech, 2000.
6. Titze IR. *Vocal Fold Physiology Frontiers in Basic Science*. San Diego: Singular Publishing, 1993.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2007 - vol. 111, nr. 1

DETECTION OF STATIONARY SEGMENTS IN INTERICTAL ELECTROENCEPHALOGRAPHIC EPILEPTIC RECORDINGS

Anca Mihaela Lazăr[1], R. Ursulean[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
1 School of Bioengineering
"Gh. Asachi" Technical University Iaşi
2 School of Electrical Engineering

DETECTION OF STATIONARY SEGMENTS IN INTERICTAL ELECTROENCEPHALOGRAPHIC EPILEPTIC RECORDINGS (Abstract): The electroencephalographic (EEG) recording is frequently used to acquire both ictal and interictal epileptiform abnormalities. The objective of this paper is to detect the stationary parts of the interictal EEG signals. This is achieved by means of a lattice filter based on an optimal orthogonal linear prediction algorithm. It calculates recursively a set of reflection coefficients and a likelihood ratio test built on them is applied by means of a threshold linked to its statistical properties. The method is applied on three types of interictal recordings: signals with single spikes, sequences of spikes and signals with spikes and slow waves with comparable amplitudes. The best results were pointed out for the first and the last types. When dealing with spike-sequences, the algorithm reached its lowest rate of success. The proposed method permits an adequate segmentation and therefore facilitates the automatic interpretation of EEG before epileptic seizures. **Key words**: EPILEPSY, ELECTROENCEPHALOGRAM, STATIONARY SIGNAL, PREDICTION ALGORITHM, STATISTICAL PROPERTIES

Epilepsy, the most common neurological disorder after stroke, affects approximately 1% of the world's population. Epileptic seizures are generated by an abnormal synchronization of neurons and they mostly occur without any previous warning. The capability to predict epileptic seizures prior to their occurrences may end in novel diagnostic means and treatments of epilepsy (1).

The electroencephalographic (EEG - the recording of the electrical field of the brain) is frequently used to capture epileptiform abnormalities, both ictal and interictal. Seizure prediction from scalp EEG is a difficult problem due to the very hostile, noisy experimental environment. Because of this, EEG signals often contain artifacts from a variety of sources (i.e. muscles, eyes, heart, electrodes etc.), which confound analysis and signal processing methods that require stationary signal segments. Besides this, the epileptic EEG data themselves are considered as being a combination of stationary and non-stationary signals (2).

Many EEG analyses still rely on visually human-based techniques that are subjective, non-automatic and cumbersome. In the EEG signals non-stationary phenomena are usually present in the form of transients or as alternations of relatively homogenous intervals with different statistical features, (3).

A comprehensive study on different methods on seizure prediction may be found in (4). The authors, using comprehensive references, concluded, based on several methods, that there is strong evidence that

seizures can be predicted by means of the interictal EEG signals.

During last years, some approaches centered both on spatial and temporal contextual information in detecting epileptiform activity waves were developed (2,5). This also led to the rejection of non-epileptiform EEG signals. Multiple up-to-date signal processing methods were gathered into one single system, so that they are able to mutually adjust in order to improve the overall performance. These papers proposed multistage systems, some of them involving, besides the well-known stage of feature extraction, a preliminary stage dedicated to the splitting of the stationary and non-stationary components of the EEG signal. In this way, data volume is significantly reduced (2).

THEORETICAL BACKGROUND

There are several ways in which the segmentation of EEG signals may be achieved. In this paper we use a lattice filter of "N" identical sections based a method proposed by Schur (6).

The optimal orthogonal linear prediction algorithm is used to compute the parameters of the model: the reflection coefficient, ρ, the forward prediction error, e and the backward prediction one, r, for every sample of the signal (7,8). The solution is found in the orthogonal projection of the actual value of the signal on its previous values. The forgetting factor λ is responsible for the previous behavior.

For segmentation, the likelihood ratio test, based on reflection coefficients is applied. These coefficients efficiently describe the signals from the second order statistical point of view for each section of the filter. All the coefficients are computed for each new sample of the signal.

The steps of the algorithm are:

- the signal normalization for t=0

$$c_0 = y_0^2 + \varepsilon \text{ and } y_0 \rightarrow y_0 / \sqrt{c_0} \quad (1)$$

where c is the estimation of the variance of the signal, y is the signal, ε is a small value in order to avoid division by 0 in the case of $y_0 = 0$;

- the initialization of errors for t=0

$$e(0,0) = r(0,0) = y_0,\ r(n,-1) = 0, \text{ for } n = 0,\dots,(N-1) \quad (2)$$

- the initialization of the coefficients:

$$\rho(n,-1) = 0, \text{ for } n = 0,\dots,N \quad (3)$$

- the signal normalization for $t=1,\dots,N$:

$$c_t = \lambda_t c_{t-1} + y_t^2,\ y_t \rightarrow y_t / \sqrt{c_t} \quad (4)$$

- the calculation of the model parameters uses the recursive equations that define the parameters of the "n"th section of the filter at moment "t":

$$\rho(n+1,t) = \rho(n+1,t-1)\left(1-e^2(n,t)\right)^{\frac{1}{2}}\left(1-r^2(n,t-1)\right)^{\frac{1}{2}} - e(n,t)r(n,t-1) \quad (5)$$

$$e(n+1,t) = \left(1-\rho^2(n+1,t)\right)^{-\frac{1}{2}}\left(1-r^2(n,t-1)\right)^{-\frac{1}{2}}\left[e(n,t)+\rho(n+1,t)r(n,t-1)\right] \quad (6)$$

$$r(n+1,t) = \left(1-\rho^2(n+1,t)\right)^{-\frac{1}{2}}\left(1-e^2(n,t)\right)^{-\frac{1}{2}}\left[\rho(n+1,t)e(n,t)+r(n,t-1)\right] \quad (7)$$

where $n \in \{1,2\dots,N\}$ and $t \in \{1,2,\dots,M\}$, N the number of the filter sections and M the number of the samples of the signal;

- the settling of the *likelihood ratio test,* denoted by

$$LR(t) = \sum_{n=1}^{n=N}\left(\rho(n,t)-\rho(n,t-1)\right)^4 \underset{H_0}{\overset{H_1}{\gtrless}} \eta \quad (8)$$

where N is the order of the filter, ρ_n is the reflection coefficient of the nth section, η is a threshold, H_0 is the null hypothesis (the absence of the signal) and H_1 is the opposite one (the presence of the signal);

- the computing LR(t) for every moment of time t and comparing the result with the threshold. If LR $> \eta$, then the transient is present and if LR $< \eta$, then it is absent.

The segmentation of the EEG signal is achieved by means of the reflection coefficients, better said by means of the derivative

of these coefficients. We have decided that the threshold must not be a fixed value, but established related to one of its statistical property. We have chosen h to be 1.8 from the mean of the LR statistic. Due to this fact and taking into account that the reflection coefficients are indirectly linked to the covariance of the signal, the advantage of this algorithm consists in its sensibility to the statistical properties of the signal, not to its shape.

The numerical stability of the algorithm is guaranteed by means of the normalization to the variance, so all the values of the filter are between 0 and 1.

The recalculation of the reflection coefficients leads to an adaptive approach, which allows the manipulation of non-stationary signals. The forgetting factor, which minimizes the weights of the previous samples of the signal compared to the actual ones, may be constant or adaptively computed (7).

MATERIALS AND RESULTS

The data sets used in our study were downloaded from a site of interictal EEG recordings created by M. Latka (http://republika.pl/eegspikes). The 19 channels EEG signals, sampled at 240 Hz and recorded according to the international 10-20 standard system were from juvenile epileptic patients.

The signals were divided into four groups as it follows:

1. signals with large, single spikes or sharp waves which are not accompanied by the prominent slow wave (30 epochs, files s1 to s30);
2. a sequence of spikes (spikes localized close to each other, 7 epochs, files s31 to s37);
3. signals with spikes or sharp waves followed by slow waves with comparable amplitudes (14 epochs, files s38 to s51);
4. signals with artifacts (this set is not used in our paper).

The recursive algorithm for the ladder filter is applied following the already mentioned steps, was implemented as scripts in a MATLAB program.

From several runs of the algorithm we found that N=11 was a good compromise between the amount of computing and the segmentation capabilities.

We used LR statistic to establish the stationary parts of the EEG signal. In order to obtain an adequate segmentation it is worth noticing that the threshold must not be of constant value. In our case it is equal to 1.8 the mean of the LR for the reflection coefficients.

First of all, the algorithm was tested using a simulated signal composed from three stationary signals of different frequency sinusoids. In fig. 1 there is represented the segmentation by means of the reflection coefficients, ρ, and the LR test.

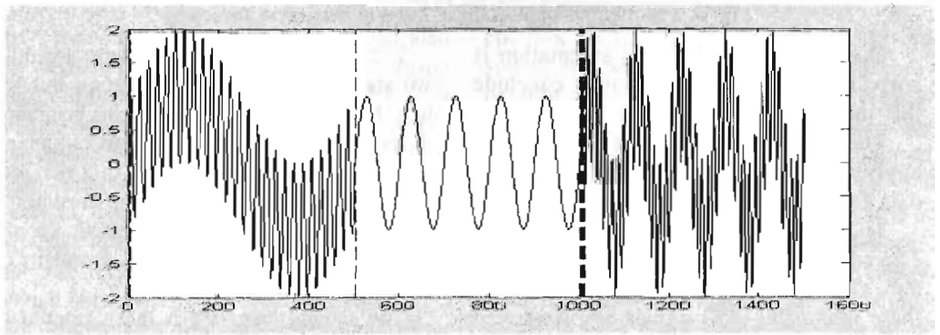


Fig. 1. Segmentation of a simulated stationary signal

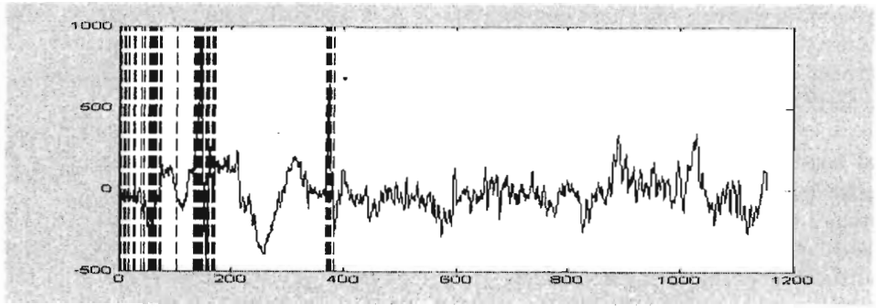


Fig. 2. The segmentation of the *s16 single_spike* recording

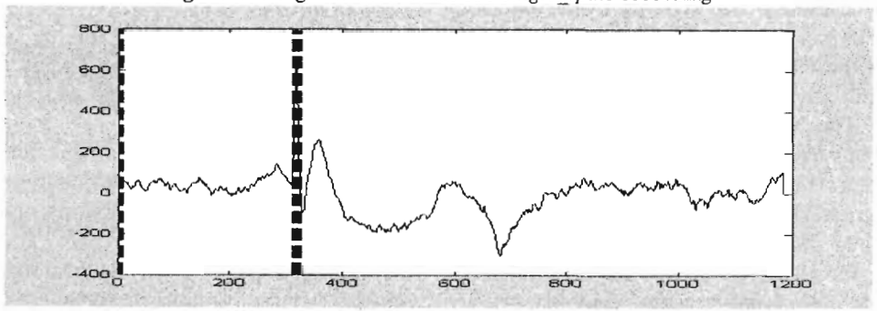


Fig. 3. The segmentation of the *s21 single_spike* recording

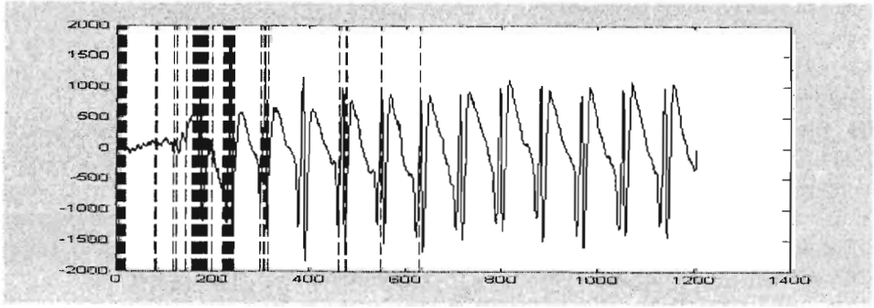


Fig. 4. The segmentation of the s32 *single_sequences* recording

One can notice that the segmentation is correctly evidenced and we may conclude that the algorithm performs well.

The main part of our paper consists in applying the algorithm on epileptic EEG data from the above-described sets.

The first set is that named *single_spike*. The results are presented by means of *s16* and *s21* recordings. The segmentations of these intercritic EEG signals are illustrated in fig. 2 and fig. 3.

For the *s16* data (fig. 2), there are only two stationary parts for the signal, but for the *s21* (fig. 3) we can say that at the beginning of the recording there are detected many non-stationarities, even if it isn't the real situation. This is due to the time needed for the algorithm to adapt to the signal. So, we must avoid considering the first moments of detection of the transients.

The second category is that gathered in so-called *single_sequences*, which is far different from the previous ones, and can also be segmented by means of proper choosing of the threshold value. For *s32*, in fig. 4, it is an evident non-stationary part at the beginning of the recording, but this behavior changes, becoming even a quasi-periodic signal after its first half.

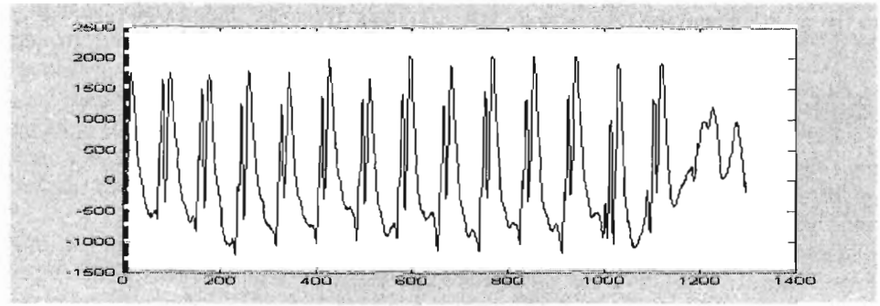


Fig. 5. The segmentation of the s35 *single_sequences* recording

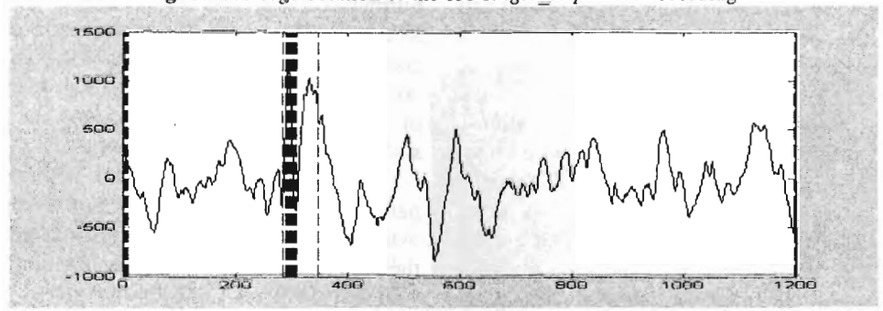


Fig. 6. The segmentation of the *s38 single_spike* recording

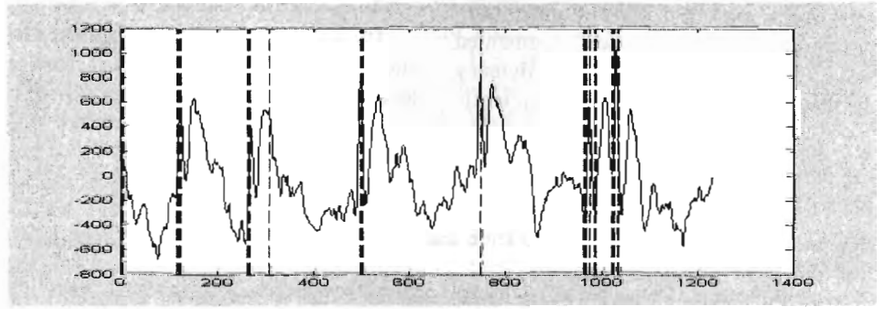


Fig. 7. The segmentation of the s48 *single_spike* recording

According to the proposed algorithm, the *s35* recording seems to be a stationary signal (fig. 5).

Another type of characteristic intercritic epileptic EEG signal is the one formed from spikes followed by slow waves with comparable amplitudes of spikes. This type is named *slow_spike*. For this category we present the results on *s38* (fig. 6) and *s48* (fig. 7).

For the last examples, it seems that it is a little bit difficult to find the non-stationarities, but choosing a threshold linked with the statistical features of the signal seems to be a suited option since there are

many moments when the threshold is less than the LR statistic.

CONCLUSIONS

Finding the stationary parts of an EEG signal proves to be a difficult task because of various forms of the EEG signal in the periods between seizures. For this purpose, we have applied a method based on optimal orthogonal linear prediction algorithm and the results are hopeful. The main difficulties that were surpassed were those determined by the need of a good segmentation: a close link of the threshold to the statistical properties of the signal, in spite of the usual constant values used in other applications.

We have applied the method on a simulated signal and on three types of interictal epileptic EEG signals: signals with large, single spikes or sharp waves (which are not accompanied by the prominent slow wave), sequences of spikes and signals with spikes or sharp waves followed by slow waves with comparable amplitudes. The simulated non-stationary signal was very well segmented into stationary parts, proving the efficiency of the method. As for the real EEG epileptic signals from the mentioned database, the best results were pointed out for the signals with large, single spikes or sharp waves and for signals with spikes or sharp waves followed by slow waves with comparable amplitudes. Nevertheless, when dealing with spike-sequences EEG signals, the algorithm reached its lowest rate of success.

The method used may be of real interest because the segmentation of the signal is achieved fast and with low computing power. Furthermore, another advantage is related to the fact that both the reflection coefficients and the threshold of the LR statistic take into account the statistical properties of the signal and respectively of the LR statistic, not their shape.

The future work will deal with comparing the results of this method to those evidenced by other methods (e.g. the use of the forgetting factor as a measure for non-stationarities).

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the 61 GR/ 2006 grant from The National University Research Council.

REFERENCES

1. Iasemidis LD. Epileptic seizure prediction and control. *IEEE Trans Circuits Systems* 2003; 50 (5): 549-558.
2. Sheng LH, Tong Z, Sheng YF. A multistage, multimethod approach for automatic detection and classification of epileptiform EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49 (12): 1557-1566.
3. Lopes daSilva FH. Analysis of EEG non-stationarities. In: *Contemporary Clinical Neurophysiology (Suppl. No. 34 to EEG and Clinical Neurophysiology)*. Amsterdam: Elsevier, 1978, 165-179.
4. Litt B, Echauz J. Prediction of epileptic seizures. *Lancet Neurol* 2001; 1: 22-30.
5. Dingle AA, Jones RD, Carrol GJ, Fright WR. A multistage system to detect epileptiform activity in the EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993; 40 (12): 1260-1268.
6. Schur I. On power series which are bounded in the interior of the unit circle. In: Gohberg I editor. *I. Schur Methods in Operator Theory and Signal Processing*. Basel, Berlin, Boston: Birkhäuser-Verlag, 1986, 31-88.
7. Lopatka M, Adam O, Laplanche Ch, Motsch J. Zarzycki J. Detection and tracking of non-stationary transient signals based on the innovations filter. *European Signal Processing Conference (Eusipco)*, 2005; CD Rom.
8. Lee D, Morf M, Friedlander B. Recursive least squares ladder estimation algorithm. *IEEE Trans Circuits Systems* 1981, 28 (6): 467-481.

IN MEMORIAM

DR. OLGA ZAVATE
(16 decembrie 1927 – 23 ianuarie 2000)
MEMBRU AL ACADEMIEI DE ŞTIINŢE MEDICALE DIN ROMÂNIA

În ziua de 23 ianuarie 2000, a trecut în nefiinţă, cu demnitate şi discreţie, aşa cum a trăit, Doamna dr. OLGA ZAVATE. S-a încheiat, astfel, o viaţă dedicată cu abnegaţie şi dăruire cercetării ştiinţifice în domeniul virusologiei şi, deopotrivă, familiei, celor dragi, semenilor săi pe care i-a iubit şi respectat.

Născută pe data de 15 decembrie 1927, la Cetatea Albă, doamna dr. Olga Zavate a absolvit liceul teoretic de fete din Piatra Neamţ, susţinându-şi bacalaureatul în anul 1946. A urmat cursurile Institutului de Medicină şi Farmacie Iaşi, obţinând diploma de merit la susţinerea examenului de stat, în anul 1952.

A funcţionat ca medic secundar epidemiolog la Sanepidul municipiului Iaşi, apoi la Institutul "Dr. I. Cantacuzino", filiala Iaşi, iar din anul 1958 la Institutul de Sănătate Publică Iaşi. În anul 1962, a obţinut titlul de medic primar în specialitatea microbiologie.

Doctor în ştiinţe medicale din anul 1968, cu teza *"Cercetări epidemiologice şi profilactice în hepatita virală"*, doamna dr. Olga Zavate a obţinut titlul de cercetător ştiinţific principal gr. III în anul 1966 şi gradul II în 1979.

În cei peste 30 de ani de activitate în cadrul Institutului de Sănătate Publică Iaşi, doamna dr. Olga Zavate a participat la combaterea unor boli transmisibile şi la organizarea campaniilor de imunizare. Concomitent, a desfăşurat o intensă activitate de asistenţă tehnică de specialitate, de îndrumare şi control a măsurilor antiepidemice, de instructaj al specialiştilor din teren pentru însuşirea unor tehnici noi de laborator.

Din anul 1968 a devenit coordonatorul colectivului de virusologie din Institutul de Sănătate Publică Iaşi, iar în anul 1976 - secretar ştiinţific al aceluiaşi institut, ca recunoaştere a valorii şi capacităţii sale profesionale.

Elevă a dr. N. Constantinescu, s-a format ca cercetător în lumina şcolii româneşti de virusologie, creată de C. Levaditti şi continuată de Şt. Nicolau şi N. Cajal.

În spiritul unei riguroase probităţi ştiinţifice, s-a dedicat cu dăruire şi pasiune muncii de cercetare în domeniul leptospirozelor, rabiei, enterovirozelor, infecţiilor rotavirale şi, în mod deosebit, şi hepatitelor virale. În acest ultim domeniu a semnalat, în colaborare cu acad. Şt.S. Nicolau şi dr. N. Constantinescu, pentru prima dată în literatura de specialitate, *"fenomenul grupurilor de vârstă"*, a descris prima epidemie prin apă contaminată din ţara noastră şi a evidenţiat

pentru prima dată în ţară AgHBs în lichidul oral şi urina purtătorilor.

Cu ocazia participării la un studiu colaborativ OMS, a publicat primele date de referinţă, privind potenţialul epidemic al hepatitei virale tip B, apreciat prin RIA. Toate aceste preocupări legate de hepatita virală, i-au adus un binemeritat renume pe plan naţional şi internaţional, bucurându-se de aprecierea unor prestigioşi cercetători din ţară şi străinătate şi, ca urmare, în anul 1973, Doamna dr. Olga Zavate a fost numită coordonatorul Centrului Naţional de hepatită virală din Iaşi.

În anul 1985, beneficiind de colaborarea colectivului condus de dr. A. Combiescu din Institutul Cantacuzino Bucureşti, a iniţiat cercetări pe teritoriul Moldovei privind diagnosticul infecţiei rotavirale prin metoda ELISA.

În problema enterovirozelor, a organizat cercetări de virusologie ambientală, cu deosebită valoare practică, multe inedite în ţara noastră, privind poluarea alimentelor, a suprafeţelor, a diferitelor categorii de apă şi a solului. În colaborare cu acad. N. Cajal, a publicat o monografie intitulată *"Enterovirusurile nepoliomielitice şi implicaţiile lor în patologia umană şi poluarea mediului ambiant''*, distinsă în anul 1985 cu premiul Academiei "Victor Babeş".

Preocupată de utilizarea de noi metode de investigare şi diagnostic, doamna dr. Olga Zavate a introdus în uz curent reacţia de aglutinare-liză pentru diagnosticul leptospirozei (1955) şi testul de neutralizare peritoneală în studiul imunităţii antirabice (1966).

În anul 1968 a pus bazele unui laborator modern de virusologie, utilizând metode de diagnostic pe culturi celulare şi şoarece sugar, precum şi tehnici serologice (reacţii de neutralizare) în enteroviroze. În cadrul laboratorului s-au experimentat noi metode de izolare a virusurilor hepatitice (inoculare pe oul embrionat, culturi celulare) şi metode sensibile de detectare a Ag HBs (contraimunoelectroforeza discontinuă); pentru prima dată în ţara noastră s-a demonstrat posibilitatea detectării Ag HBs în sânge recoltat pe discuri de hârtie de filtru şi în lichidul oral sau saliva parotidiană concentrată.

Rezultatele celor 35 de ani de activitate în domeniul cercetării ştiinţifice s-au materializat în redactarea a 320 de lucrări ştiinţifice, din care 152 publicate, participarea la numeroase manifestări ştiinţifice din ţară şi străinătate, publicarea de monografii şi tratate (*"Hepatita virală"* - N. Constantinescu, N. Cajal, O. Fodor şi Olga Zavate, Ed. Acad. Bucureşti, 1971; *"Microbiologic sanitară'"*, sub redacţia lui S. Mănescu, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989) şi citarea sa în tratate şi monografii ale unor cercetători de prestigiu (Şt. Nicolau, Gr. Teodorovici, Gh. Zamfir, N. Voiculescu, V. Babeş, M. Sabău).

Ca urmare a amplei şi valoroasei sale activităţi, în anul 1993, Doamna dr. Olga Zavate a fost aleasă ca membru al Academiei de Ştiinţe Medicale din România.

Pe parcursul întregii sale activităţi profesionale, doamna dr. Olga Zavate nu a precupeţit nici un efort pentru a îndruma cu tact, înţelegere şi generozitate paşii colegilor care i-au solicitat sprijinul, şi-a câştigat respectul şi afecţiunea colaboratorilor din colectivul său, cărora a dorit să le insufle aceeaşi pasiune pentru munca de cercetare şi consideraţie pentru "lucrul bine făcut".

În timpul vieţii a fost un exemplu de comportament demn de urmat, dispariţia sa lăsând în urmă amintiri neşterse şi regrete pentru toţi cei care au cunoscut-o.

Nepreţuită soţie, mamă şi bunică, doamna Olga Zavate a luminat cu căldura zâmbetului său şi cu înţelepciunea sfatului său pe cei dragi cărora li s-a dăruit cu întreaga fiinţă.

Prof. Dr. A. Ivan

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Revista Medico-Chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi publică articole originale (de cercetare fundamentală şi clinică), articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update), articole tip prezentare de caz, note clinice şi experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru **articolele originale** conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, MULŢUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secţiunea Introducere (i) oferă suportul de informaţii care susţine, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat şi (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secţiunea Material şi metodă include date precise, reproductibile şi verificabile, asupra materialul studiat, elementelor testate şi criteriilor de evaluare.

Secţiunea Rezultate prezintă, concis, datele obţinute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secţiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secţiunea Discuţii urmăreşte interpretarea rezultatelor obţinute în cercetarea realizată, semnificaţia lor ştiinţifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceluiaşi subiect şi raportate în fluxul principal de publicaţii.

Secţiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoştinţelor în domeniu.

Secţiunea Mulţumiri include numele unor instituţii, organizaţii sau persoale care au contribuit decisiv în realizarea studiului.

Articole tip **trecere în revistă** (review) şi **actualităţi** (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, şi cele primite de la autori.

Pentru articolele tip **prezentare de caz**, conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUŢII.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucţiunile publicate în: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996; 348; V2; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Materialele nu vor depăşi: articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte; articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update) - 8 pagini/3500 cuvinte; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte; note clinice şi experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice - o pagină/450 cuvinte. Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Titlul şi autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Afilierea va cuprinde instituţia (Universitate şi Facultate/Spital) şi compartimentul (Departament/Disciplină/Secţie) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligaţi să menţioneze autorul desemnat pentru corespondenţă, cu datele de contact (e-mail şi telefon).

Rezumatul

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate). La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), în conformitate cu INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Rezumatul va conţine:	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea materialului şi metodelor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse:
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	* tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	* mai mult de 200 de cuvinte

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.

Figurile şi tabelele trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii scanate la o rezoluţie de minim 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziţionat deasupra tabelului conform modelului :

TABELUL III

Date analitice comparative

Bibliografia

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Pentru alte situaţii se va consulta site-ul : www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

TRIMIREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin posta pe adresa Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi, însoţite de formatul electronic, pe disketă sau CD-Rom, menţionându-se procesorul de text folosit (de preferinţă Word). Pentru trimiterea electronică se va folosi adresa de e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

COPYRIGHT

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondenţă.

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi